

HAB

NEWS LETTER

心をつなぐ命の科学

Human & Animal Bridging

Vol.11 No.1 2004 10 15

CONTENTS

1. ICH (医薬品規制調和国際会議)
14年のもたらしたもの
2. <オピニオン>
ヒト組織の利活用について思うこと
(1) 高度先進医療への遠い道のり
(2) ヒト由来細胞と創薬薬物動態研究
3. 第11回HAB研究機構学術年会の報告
(1) 第11回HAB研究機構学術年会を終えて
(2) 招待講演Ⅰ：疾患関連タンパク質解析プロジェクトの現状と今後の展望
(3) 招待講演Ⅱ：「TLO (技術移転機構)：大学の研究成果をよりよく活用するために」
(4) シンポジウムⅠ：「ヒト組織利用と再生医療」
(5) シンポジウムⅡ：「海外企業におけるヒト組織の利用状況について」
(6) HAB薬物相互作用データベースプロジェクトの進捗状況
4. 第4回HAB研究機構市民公開パネル
ディスカッションの報告
5. <新連載>
ヒト組織はゲノムとケモムの橋渡し
6. HAB研究機構 会員の頁
(1) 福祉従事者の立場から
(2) 小野薬品工業株式会社 薬物動態研究所の紹介
7. 会議議事録
8. NDRIとの会議報告
9. 学術年会・シンポジウムのお知らせ
10. つがる通信
11. お知らせ



特定非営利活動法人 (N.P.O.)

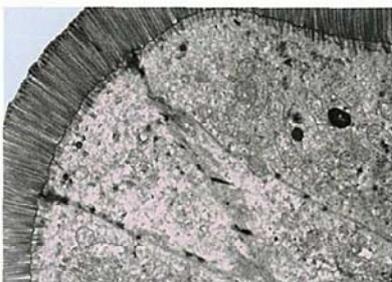
エイチ・エー・ビー研究機構

SPEED, ACCURACY, EXPERTISE

薬物動態受託試験

米国 Absorption Systems社では、スクリーニング目的の *in vitro* 試験から、ヒトや動物の組織を使用した *ex vivo* 試験や *in vivo* 試験、更にはFDA申請にも対応可能なBCS (Biopharmaceutical Classification System) 評価など薬物動態に特化した、高品質な受託試験サービスを幅広く提供しています。

お客様のご要望に即した試験・プロトコールにも柔軟に対応し、研究開発をより強力にバックアップします。



Specimen : Ileum from 47 years old donor
Magnification : TEM x 7000

各種組織を使用した試験が可能

Absorption Systems社の組織試験では、ヒトや動物など各種の組織（新鮮または凍結組織）を使用した、膜透過性・代謝試験を行っています。

また、プロトコールなどの詳細情報については、お客様とのご相談を重視しており、「コンサルタント」の立場での受託試験を実現しています。

組織試験実績一例

膜透過性試験（新鮮組織）	代謝試験（新鮮組織）	代謝試験（凍結組織）
ヒト Buccal Intestine Skin Vaginal	ヒト Liver Intestine Skin	ヒト Brain Nasal Buccal Lung Liver Intestine Skin
動物 Brain (Rat) Nasal (Pig) Buccal (Dog, Pig) Sublingual (Dog) Intestine (Rat, Monkey) Skin (Rat) Vaginal (Rabbit)	動物 Brain (Mouse, Rat) Nasal (Pig) Buccal (Pig) Liver (Rat, Monkey, Dog) Intestine (Rat, Rabbit) Skin (Rat)	動物 Liver (Mouse, Rat, Monkey) Intestine (Rat, Monkey)

- * ヒト組織は15~60歳の正常組織を使用しています。
- * 上記以外の組織に関しては、お問合せください。
- プロトコールは、お客様のご要望に合わせて作成いたします。
- 試験項目の詳細や記載以外の試験については、ご相談ください。

製品に関するお問合せは。。。



インフォコム株式会社 ファーマサイエンスグループ

〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台3-11 三井住友海上駿河台別館
TEL: 03-3518-3840 FAX: 03-3518-3960
Email: pharma@infocom.co.jp <http://www.infocom.co.jp/bio/>

HAB NEWS LETTER

Human & Animal Bridging Vol.11 No.1 2004 10 15

C O N T E N T S

1. ICH (医薬品規制調和国際会議) 14年の
もたらしたもの
高仲 正 (昭和大学薬学部) ————— 2
 2. <オピニオン>
ヒト組織の利活用について思うこと
 - (1) 高度先進医療への遠い道のり
千葉敏行 (先端医療振興財団) ————— 4
 - (2) ヒト由来細胞と創薬薬物動態研究
石井康行 (高有製薬株式会社) ————— 7
 3. 第11回HAB研究機構学術年会の報告
 - (1) 第11回HAB研究機構学術年会を終えて
————— 9
 - (2) 招待講演Ⅰ：疾患関連タンパク質解析プロジェクトの現状と今後の展望
早川堯夫 (国立医薬品食品衛生研究所) ————— 10
 - (3) 招待講演Ⅱ：「TLO (技術移転機構)：大学の研究成果をよりよく活用するために」
 - 1)：探索臨床と知的財産
寺西 豊 (京都大学「医学領域」産学連携推進機構) ————— 12
 - 2)：NPO法人SCCREの目指す臨床試験について
佐古田三郎 (NPO法人臨床研究・教育支援センター) ————— 13
 - (4) シンポジウムⅠ：「ヒト組織利用と再生医療」
 - 1)：再生医療としての角膜移植
篠崎尚史 (東京歯科大学市川総合病院角膜センター) ————— 14
 - 2)：産業界から見た再生医療の現状と課題
大野邦夫 (日本医療器材工業会再生医療懇話会)
 - 3)：ヒト幹細胞を用いた臨床研究指針について
古屋勝史 (厚生労働省健康局疾病対策課) ————— 14
 - (5) シンポジウムⅡ：「海外企業におけるヒト組織の利用状況について」
 - 1)：Drug Development Research Using Human Tissue Materials in Germany
Juergen Mueller, Ph.D. (Sankyo Pharma GmbH) ————— 16
 - 2)：In vitro Models for Drug Metabolism Studies: Utilization of Human Tissues and Cell Cultures
Jiunn Lin, Ph.D. (Merck & Co., Inc.) ————— 18
 - (6) HAB薬物相互作用データベースプロジェクトの進捗状況
加藤基浩 (中外製薬株式会社) ————— 19
 4. 第4回市民公開パネルディスカッションの報告
————— 21
 5. <新連載>最先端の医療とそれを支える基礎研究の現状と展望
ヒト組織はゲノムとケモムの橋渡し
岡 希太郎 (東京薬科大学薬学部) ————— 24
 6. HAB研究機構 会員の頁
 - (1) 福祉従事者の立場から
成田 成 (東京福祉大学社会福祉学部) — 28
 - (2) 小野薬品工業株式会社 薬物動態研究所の紹介
宮田康行 (小野薬品工業株式会社) ——— 29
 7. 会議議事録
 - (1) 第5回HAB研究機構理事・監事会議事録 (抜粋) ————— 32
 - (2) 第6回HAB研究機構理事・監事、第2回評議員合同会議事録 (抜粋) ————— 33
 - (3) 第2回HAB研究機構総会議事録 (抜粋) ——— 34
 - (4) 第3回HAB研究機構倫理委員会議事録 (抜粋) ————— 35
 8. NDR Iとの会議報告 (抜粋) ————— 36
 9. 学術年会・シンポジウムのお知らせ ————— 38
 10. つがる通信 ————— 39
 11. お知らせ ————— 40
- 編集後記

1. ICH (医薬品規制調和国際会議)14年のもたらしたもの

昭和大学薬学部

高伸 正

ICH14年の成果

1991年に発足したICH¹⁾は、この14年間に50種近い調和ガイドラインを成立させている。この成果は、日、米、EU、三極（国・地域）の規制当局によって、各極のガイドラインとして制定され、新医薬品の開発・試験に用いてその充実と調和が図られている。更に、三極の規制当局に提出する新医薬品の承認申請に添付する資料もガイドラインに従ってまとめられるようになった。

振り返ると、ICH初期の頃、生殖発生毒性検索のガイドライン（1994年通知）を精力的にまとめられたEUのProf. Rolf Bassと「調和ガイドラインを作って試験方法を合わせれば、各極の審査制度と考え方の違いがより問題になるであろう」と話し合った記憶がある。しかしながら、この点については三極の規制当局間で調和と充実が図られて来た。わが国では、1997年から承認審査制度が大きく変わり、それ迄の調査会による審査に替って国立医薬品食品衛生研究所に審査センターが設立されて内部審査制度となった。更に2004年4月からは医薬品等の開発相談も含めて、医薬品医療機器総合機構で審査が行われている。この間に米国FDA²⁾でも組織、内容が改正され、EUにおいても充実が図られて、ICHの結実に合わせて三極の審査も調和が図られてきたようである。

加えて、1997年からICHにおいて検討が進められて来た、調和CTD（国際共通化資料）ガイドラインが成立し、これを受けてわが国では「(M4:) 新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について（2001年通知）」が

□ワンポイント解説□

発足して14年。ICHが日米欧三極の一本化を目指す共通の様式がほぼ完成してきた。これからはさらなる質の向上とともに、三極外への波及が課題。

制定され、2003年7月からはCTDに従った申請が行われるようになった。このように、新医薬品の申請に当ってICH加盟三極では調和ガイドラインに従って主要な試験が行われ、得られた試験成績はCTDガイドラインに準拠して定められた項目番号のもとに同一の書式でまとめられるようになった。今後は申請者と審査官双方に大きなメリットになると考える。

CTDの構成と考え

調和CTDガイドラインに関するEWG（専門家作業部会）の初期情報では、当時わが国は試験報告書など個々の資料をイ〜ト項に分けて、項毎のまとめが文章を中心に図表を加えた「概要」として申請者によって作成されていた。また、EU主要国では各試験成績を表にまとめた概要表と第三者が全体的視野でまとめたエキスパートレポートが作られていた。一方、FDAでは各試験報告書をベースに審査が進められていた。これに対して、調和CTDガイドラインの特色はまとめの部（第2部）が充実しており、概要（文章+表）と概括評価に分けられたことであろう。この動きは三極で受け入れられる申請資料の「Global Dossier」化に向けた考えを示すもので、同一資料を用いた三極への申請に向けて、ICHの活動は大きな成果を挙げて来たと言える。一方、このことはわが国への申請であっても、その内容

はEU及び米国に申請しても承認が得られるレベルの成績、資料が要求されることであろう。

CTDへの対処

医薬品の研究、開発には多くの研究や試験が行われるが、これを探索的なものと実証的なものに分けると、承認申請に際して添付する資料の作成は、実証的試験に分類されると考える。得られた試験成績には、信頼性と再現性、普遍性が要求される。このために種々のバリデーションが実施され、GLP³⁾ 調査やGCP⁴⁾ 調査及び信頼性調査が行われる。従って、試験を計画し、実施するに当たっては、得られるデータの使用目的とそれによる影響の大きさ、責任の重さを十分に理解した上で、事前に十分な情報入手、整理して試験者への伝達、確認を適切に行うべきであろう。また、報告書の作成、評価に当たっては目的に添った計画・方法に従って、再現性のある信頼出来る試験値が得られており、考察、結論が適切にまとめられていることを確認する。更に、将来作成するCTDに従った概要、概括評価への情報も考慮に入れる必要がある。殊に受託機関に試験を委託する場合は、試験責任者や担当者が上記のことを的確に理解し、対

応し得るために必要十分な情報の説明と理解が重要であろう。CTDによる添付資料のまとめ方によれば、「報告書→概要（文・表）→概括評価」を関連付けてまとめることが示されている。

まとめ

現在は、世界的な規模で開発を推進し、統一的な申請資料により、三極同時の申請が考えられるようになりつつある。これに対して規制当局も審査期間の適正な短縮と調和、情報の交換等を踏まえて、社会的、医療的習慣を考慮に入れて審査レベルの調和に向っているように見受けられる。この14年間にICHのもたらしたものは非常に大きいと考えるが、今後更に調和と充実が図られると共に、この動きが三極以外にも波及していくことが望まれる。

なお、追加であるが、CTDガイドラインではヒト試料を用いた動態試験成績は臨床の項目にファイルされる。一方、「審査官の理解を容易にするようにまとめる」ことが強調されているので、非臨床の部分にも必要ならばその資料、概要を示し又は参照番号等を入れることが考えられる。判断は申請者が行うことであろう。

用語説明

- 1) ICH: International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use 日本・米国・EUの3極間での治験データの相互受け入れを促進するため治験の統一基準を提供することを目的として開催された会議（日・米・EU三極医薬品規制調和国際会議）のことです。治験データの信頼性を公に保証し、規制当局に提出する治験データの作成に適用し、その他の臨床研究にも適用されます。
- 2) FDA: Food and Drug Administration 米国医薬品食品局
- 3) GLP: Good Laboratory Practice 医薬品の安全性に関する非臨床試験実施の基準のことです。
- 4) GCP: Good Clinical Practice 医薬品の臨床試験実施の基準のことです。

2. <オピニオン>ヒト組織の利活用について思うこと

このコーナーでは、各界の有識者の方々から、ヒト組織の利活用について日頃思われていることを自由に述べて頂いております。是非とも活発な意見交換の場となりますと幸いです。原稿は随時募集しておりますので、巻末事務局までお寄せください。

(1) 高度先進医療への遠い道のり

先端医療振興財団

千葉 敏行

高度先進医療は新しい医療技術の出現や医療に対するニーズの多様化に対応して、先進的な医療技術と一般の保険診療の調整を図る目的をもって昭和59年にスタートした制度である。保険医療をベースとして、別の特別な料金を負担することにより、先端的な医療を受けやすくしようというもので、普及性の高いものは一般の保健医療に取り入れられてきている。

特定承認保険医療機関では厚生労働大臣の承認を得て行われた高度先進医療については、特定療養費が導入されている。これは公式に認められた混合診療の例であるといえる。ただし、特定承認保険医療機関の施設基準や医療技術の審査承認手続きが厳格であり、高度な技術を持つ医療スタッフと、質・量ともに十分な施設・設備が必要である。高度先進医療は混合診療のモデルとして厚生労働省が推奨する医療制度であるはずであり、厚生労働省の方針としてはこれを広めることで、再生医療の位置づけを明らかにしようとするものであると聞いている。そのためには再生医療が高度先進医療として認可されるためのトランスレーショナルリサーチ（臨床試験）が必要となる。一般の臨床治験と異なり、臨床例数も少なく済み、複数施設で同一プロトコルでの有効性が証明できれば高度先進医療として認められる。有効性の証明の例とし

□ワンポイント解説□

昭和59年に定められた高度先進医療の認定条件では、近未来の再生医療の安全性は保証されない。医学の技術進歩に法・制度が間に合わない現実がある。

ては、海外の有名な雑誌にアクセプトされることが条件とされているようである。再生医療開発のためのトランスレーショナルリサーチの条件としては、非常に好条件と我々は捉えている。

高度先進医療に用いる細胞・組織利用製品の調製は院内製剤が認められており、安全性の保証に関しては病院長が一切の責任を負うことになっている。では安全性の保証をどのように担保するのかということが重要となるが、医療器具、医療用具、測定機器その他、臨床材料調製に使われるものが全てが薬事承認を得ているものというのが条件となっている。この条件を満足するものとなると、承認薬の適応拡大、薬事承認されている医療用具の新しい使い方などに限定されてしまう。高度先進医療の概念ができたときは、これで良かったということであるが、今、新しい医療の開発が一つのトレンドであり、バイオテクノロジー戦略大綱で、再生医療研究開発を推進しようという方針が出ている現況に合わないことは明らかである。

再生医療を高度先進医療として承認を受けるためには、この条件をクリアしなければならないが、これは現況では非現実的な条件であると言わざるを得ない。高度先進医療認定条件設定時には想定していなかった再生医療承認条件を新たに設定する必要がある。現実的な条件を決めることが重要であることを研究者は認識している。再生医療を高度先進医療として市民の目の届くところで医療行為を行うようにすることで、再生医療に対する理解が生まれるし、厳しく評価されることになる。厳しい条件をつけることで、再生医療が水面下で独自の進化を始めることは避けなければならない。ただし、安全性の担保という意味からは止むを得ないという声もある。ただ、厚生労働省が高度先進医療に対し全責任を負う必要はなく、病院長の責任が最も大きいはずである。少なくとも業としない医療行為で、薬事法下の医療でもない。厚生労働省としては再生医療を白日の下に引き出すためにも高度先進医療の承認条件を緩和すべきではないだろうか。

現実はどうかということ、簡単には高度先進医療が認可されない。当初再生医療を普及させるための切り札的な医療であるとされ、関係者間でいろいろ検討されたが、その再生医療への応用の難しさが認識されたに留まっている。唯一承認された例として「骨髄細胞移植による血管新生療法」であり、久留米大学病院、自治医科大学付属病院、関西医科大学付属病院、日本医科大学付属病院、岡山大学医学部付属病院の各医療機関での治療が高度先進医療と認められている。高度先進医療の臨床試験のための臨床試験材料の調製は、全て薬事承認されたもので行われたということが重要なことである。「骨髄細胞移植による血管新生療法」に関しては、患者の骨髄液を取り、必要な部

位に骨髄液をそのまま注射するという医療行為であり、用いる全ての医療用具は薬事承認が得られているものを目的外使用していることが、高度先進医療への申請が比較的容易であったということになる。

再生医療の高度先進医療申請の場合、医療器機、医療用具、測定機器その他、臨床材料調製に使われるものが薬事承認を得ているものというのが条件となっている。安全性を担保するという意義は認めるし、最低限守らなければならないルールであることも理解できる。ただし、細胞・組織利用製品の調製のためには細胞培養のための特殊な環境を整える必要があり、この環境を維持するための装置、細胞分離装置、細胞培養のための器具、培地、細胞の保存容器、保存バック、培養の特殊なボトル、培養用の純水、など薬事申請されていないものが多く、これらの扱いをどのようにするかは明確な規定はない。医療用具とするのか薬事承認の対象外に位置づけられるのか、いまのところ明確な方針がないのが現状である。高度先進医療として求められた骨髄細胞移植も、有効な細胞のみを分離、培養するようなプロトコルであると、これで高度先進医療への申請条件は非常に難しくなってしまう。

高度先進医療申請に何が必要かということであるが、安全には最大限の努力を払っていることを説明できればよいということになる。つまり注意を払って細胞・組織利用製品を調製しているという説明と、その根拠を見せることである。CPC（細胞培養センター）の安全管理ができており、SOP（標準作業手順書）に従って作業が行われ、作業記録が残っていることを示し、調製に使う医療器具は薬事承認を取っているものの目的外使用であり、ガイドラインを基に培養に関する用具の材料は吟味して

いる事実を見せるということである。つまり再生医療の臨床試験に用いる臨床材料の安全性保証と院内製剤所の安全保障体制の整備ができていくということになる。薬事法での規制がかからない領域であり、自主規制を行わなければならないが、何らかの自主ガイドラインを作る必要があり、安全性を保障する組織が必要になってくる。再生医療に関わる学会が中心になって、院内製剤施設の安全性が確保できる施設であるという認定を行わなければならないのではないだろうか。さらに、再生医療の臨床試験プロトコルを検証する機関の存在も重要となる。これらを整えて、安全性がある程度保証されるのであれば、高度先進医療として認めるための条件が変わり、臨床試験を積極的に承認するという事にならないだろうか。この体制をしっかり整備することで、厚生労働省に働きかける基盤ができることになる。「ここまで用意すると厚生労働省も動かざるを得ない」というところまで環境を整えることが肝心である。この動きを学会が中心になり、産学連携で行うために何らかの活動をしなければならない時期に来ている。

もう一つ重要なことは、申請時における厚生労働省担当官との面接に際し、申請に耐えるだけのデータを揃えておかなければならないということである、これが十分でないと、担当官との話し合いがまともにで

きず、お互いに誤解しあって終わってしまうという結果になりかねない。再生医療の細胞・組織利用製品の категория が明確でないが、医療用具として扱われる可能性が高い。そこで、医療用具申請に際して必要事項を挙げてみると、

- 1) 概要：全体の医療としての説明
- 2) 物理的性質・規格試験
- 3) 安定性
- 4) 安全性
- 5) 性能に関する資料
- 6) 臨床試験結果

これらのことが担当官に分かるように説明できることが最低条件である。これだけのデータを揃えるための前臨床試験、臨床試験を行い、エビデンスを作らなければならない。エビデンスが何もないのに承認は得られない。

申請する側、承認を与える側に、特に再生医療については誤解が起こっているようである。ここでこの誤解を解かなければならないので、研究開発者と厚生労働省の担当官との間で、高度先進医療の承認に関しては仕切りなおしを行い、高度先進医療を認める条件の見直しを積極的に行える環境をお互い協力して整備しなければならないであろう。

繰り返しになるが、再生医療を水面下で進化させるようなことは何としても避けたいものである。

(2) ヒト由来細胞と創薬薬物動態研究

萬有製薬株式会社 つくば研究所・薬物動態研究部

石井 康行

ここ10年で、製薬企業の薬物動態研究は様変わりしました。臨床段階での新規医薬候補品の開発中止理由が不良な薬物動態特性にあることが報告され、今まで主に創薬段階後期以降に実施されていた薬物動態研究が創薬の早い段階で実施されるようになって来ました。また、時を前後してヒト薬物代謝酵素発現細胞のミクロソーム（リコンビナント酵素¹⁾やCaco-2細胞²⁾などの今までにはなかったヒト由来*in vitro*試薬が購入できる時代になる一方で、高感度かつ短時間で化合物の定量分析が出来る機器としてLC-MS/MS³⁾がその地位を確保し、ロボットによる*in vitro*代謝安定性試験などのミニチュア化・セミ自動化が進み、以前とは比べ物にならないスピードで多くの化合物について薬物動態特性の一部が創薬初期段階でスクリーニングできるようになりました。更には、最近ではヒト代謝臓器の細胞あるいはその画分が購入できるようになり、臨床に入る前にヒト由来細胞や試薬を使った多くの実験が行われています。15年程前には考えられなかった事ですが、現在ではこれらのヒト由来細胞やその画分、試薬なしでは創薬薬物動態研究が出来ない状況です。

実際に我々のところでは、げっ歯類の肝ミクロソームに加えましてヒト肝ミクロソームも用いて化合物の代謝安定性スクリーニングを実施しています。また、代謝安定性スクリーニングと同じステージでリコンビナント ヒトシトクロームP450 (rCYPs) 及びヒト肝ミクロソームを用いた薬物代謝酵素阻害活性スクリーニングを実施しています。更には、薬物代謝酵素誘導能につい

□ワンポイント解説□

一昔前には創薬段階の後半に位置した薬物動態試験が、今は早い段階で実施される。ヒト材料を使って、より信頼性の高い試験結果が求められている。

でもPXR活性化能⁴⁾を指標としてスクリーニングを実施しています。これら創薬薬物動態スクリーニングはロボットを使って日常的に行われ、得られたデータは直ちにメデイシナルケミストにフィードバックされ、化合物合成の指標の一つとなります。代謝安定性スクリーニングの場合ですが、動物肝ミクロソームで代謝的に不安定であってもヒトで安定性が確保されていれば、その時点で化合物を捨てる事はありません。ヒト関連材料（細胞、細胞画分、リコンビナント酵素など）が使えなかった一昔前では考えられない事です。また、創薬段階で動物とヒトで*in vitro*代謝物プロファイルを比較し、安全性試験動物選択の際の参考としています。このように創薬初期の段階からヒト関連材料を用いた実験が実施され、ヒトに関する*in vitro*データの収集並びにそれらデータと動物データの比較を行っています。今ではこれらのデータがなくては次のステージに進めない状況になってきています。

薬物代謝酵素の中でも特にシトクロームP450は精力的な研究が行われており、*in vivo*での化合物の消失に対する寄与率が*in vitro*実験によってある程度予測できるようになってきたことも、ヒト肝ミクロソームやrCYPsの使用頻度が増加している理由の一つであると思います。地道な基礎基盤研究が創薬研究に確実に結びついた好例かと

考えます。

冒頭で、不良な臨床薬物動態特性が開発断念の一因である事を述べましたが、これ以外にも主な原因の一つとして安全性の問題が挙げられています。動物などを使った試験で安全性を確認した後に臨床に入るわけですが、予期せぬ副作用あるいはその兆候が臨床試験で現れる事があります。薬物動態の立場から安全性を考える場合、最も注目している事は代謝臓器である肝臓での薬物の代謝的活性化です。代謝酵素によって通常は水溶性の高い物質に変換されて、体外へ排泄されるわけですが、その代謝過程で化学的反応性に富む活性代謝中間体が生成し、生体内蛋白質に共有結合し、毒性発現の引き金になる場合があります。この共有結合性と*in vivo*での毒性発現に明確な相関はないと言われており、また、この毒性を確実に予測する事は難しいとされています。そこで、我々は、活性代謝中間体の生成を創薬段階で検討し、臨床試験で安全性に懸念がありそうな化合物は“落とす”方針を取っています。トリチウムあるいは¹⁴Cで標識した化合物とヒト肝ミクロソームをインキュベートした後、生体内蛋白質に結合した放射エネルギーを測定します。社内で設定した基準値を超えた場合、その化合物の新規医薬候補品としての評価はそこで止ま

ります。この検討は、ラットの試料を用いても実施され、時には代謝活性化メカニズムを明らかにできる事があり、ケミストとの共同作業の末、代謝活性化が起きない化合物を作り出す事に成功した事があります。しかしながら、この場合においても、ヒトで代謝的活性化が起きない事が、化合物をその先の試験に進める絶対条件になります。更には、還元型グルタチオン (GSH) などの求核試薬の存在下で化合物と肝ミクロソームをインキュベーションし、生成したGSH抱合体をLC-MSで構造を分析するいわゆる“trapping study”も積極的に実施し、代謝的活性化に寄与している残基を特定し、構造変換の際の参考としています。

以上のように、ヒト由来試料は現在の創薬薬物動態研究に不可欠であります。さらに、近年薬物トランスポーター⁵⁾についても知識が集積し、薬物のdispositionへの寄与が明らかになりつつあります。このような研究成果に加え、トランスジェニック動物⁶⁾やRNAi⁷⁾などの技術を取り込み、*in vivo*, *in vitro*動物データとヒト由来試料による*in vitro*データから、創薬の早い段階で臨床薬物動態をより正確に予測し得る事が可能となり、延いてはヒトにおいて有効かつ安全性の高い医薬品が創製できると確信しています。

用語説明

- 1) リコンビナント酵素：ヒトの酵素を大腸菌などに合成させたもののことです。
- 2) Caco-2細胞：ヒト大腸ガン由来の細胞のことです。
- 3) LC-MS/MS：高感度の分析装置のことです。
- 4) PXR活性化能：核内リセプターの1種であるPXRに結合して活性化する能力のことです。
- 5) トランスポーター：細胞の表面にあるタンパク質で、細胞内に選択的にクスリを取り込む働きをもっています。
- 6) トランスジェニック動物：その動物が元々持つ酵素をヒト型に置き換えた動物のことです。
- 7) RNAi：RNA interference dsRNA (double-strand RNA) がアンチセンスRNAよりも特異的かつ選択的に、効率良く遺伝子の発現を阻害することがわかっています。

3. 第11回HAB研究機構学術年会の報告

2004年5月18・19日、昭和大学上條講堂において、第11回HAB研究機構学術年会在開催されました。このたびの学術年会では「先端医療と創薬へのヒト組織利用」という主題のもと、様々な論議がなされました。ここに、学術年会開催のご報告および講演の一部をご紹介します。

(1) 第11回HAB研究機構学術年会を終えて

第11回HAB研究機構学術年会は、2004年5月18日(水)、19日(木)の2日間にわたり昭和大学上條講堂にて「先端医療と創薬へのヒト組織利用」を主題として開催致しました。200名近くの方々にご参加いただき無事終了することができましたことにお礼を申し上げます。

1日目には、シンポジウムⅠ「ヒト組織利用と再生医療」として、篠崎尚史先生、大野邦夫先生、古谷勝史先生によるご講演を頂き、角膜移植分野における最先端の再生医療研究、再生医療研究から臨床応用への道程、そして行政の立場からの審査体制まで幅広く情報を提供していただきました。また、HAB薬物相互作用データベースプロジェクトの進捗状況は、臨床データから相互作用をシュミレーションするという新しい展開に関して中外製薬の加藤基浩先生からご説明いただきました。招待講演Ⅰ「疾患関連タンパク質解析プロジェクトの現状と今後の展望」では早川堯夫先生から国家的プロジェクトである「疾患関連タンパク質解析研究・創薬プロテオームファクトリープロジェクト」に関してご講演をいただき、2010年までには大きな成果が得られるだろうということで、新しい医療に期待が高まりました。シンポジウムⅡ「海外企業におけるヒト組織の利用状況について」では、Dr. MuellerとDr. Linからご講演をいただき、海外のヒト組織の状況を含め海外企

□ワンポイント解説□

近未来の薬は遺伝子やタンパク質に変わってゆく。平均寿命を延ばす政策的医療は、個人対象に個別化される。市民が参加した今年年の意義は大きい。

業の委託品開発に関して幅広いご説明をいただき、活発な議論がなされました。

1日目の夕方に行われた懇親会では、ご多忙の中、水島裕前参議院議員も参列され招待演者を囲んで楽しい一時を過ごすことが出来ました。

2日目の一般講演においては、5題のご講演をいただきました。その後の招待講演Ⅲ「TLO(技術移転機構):大学の研究成果をよりよく活用するために」では、寺西豊先生、佐古田三郎先生にご講演いただきました。お二人のご講演で、大学での研究成果を逸早く企業化するために産学協同研究が活発に行われていることや、臨床試験を含む医学研究がNPO法人の参加で行われ始めていることが紹介されました。また、午後に行われました市民公開パネルディスカッションでは「近未来の医療を語る—遺伝子情報が変える個人の医療—」と題しまして、中村雅美先生、増井徹先生、山崎恒義先生、辻本豪三先生、小林英司先生の先生方にご講演いただきました。科学技術の急速な進歩に伴い、21世紀は医療も遺伝子や

タンパク質レベルの治療へと変わっていくと考えられ、市民も医療や研究を積極的に理解し参加していくことの必要性をあらためて理解していただけたことと思います。小雨の降る中、HAB関係者に加えて、70名近くの市民の皆様がご参加下さり、当日のアンケートにより多くのご意見をいただきました。

第11回学術年会を無事成功させることができましたのも、多くの方々のご協力とご配慮によるものと深く感謝致します。組織委員の先生方、会場の設営、運営、撤去に多大なご協力をいただいた昭和大学薬学部毒物学教室の吉田武美教授をはじめ教室員の皆様に深く感謝を申し上げます。

(文責：学術年会事務局)

(2) 招待講演 I :

疾患関連タンパク質解析プロジェクトの現状と今後の展望

国立医薬品食品衛生研究所

早川 堯夫

21世紀の医療としてゲノム科学、幹細胞の応用が期待されている。わが国では厚生労働省が2003年度から、ライフサイエンス分野の重点化政策の一環として、「疾患関連タンパク質解析研究」を開始した。これは患者と健常者間で発現するタンパク質の種類・量の違いを比較することにより、疾患関連タンパク質の発見とデータベース化を推進し、国際的に競争力のある医薬品開発のシーズの探索をめざす国家的プロジェクトである。このプロジェクトを推進するために、財団法人ヒューマンサイエンス振興財団では国立医薬品食品衛生研究所(以下、国立衛研)との共同研究として、「疾患関連タンパク質解析研究・創薬プロテオームファクトリープロジェクト」を立ち上げた。本招待講演では、このプロジェクトの立ち上げに係ってきた、国立衛研早川堯夫副所長にプロジェクトの展望に関してご講演をお願いした。

早川副所長は、生命現象の中で機能している遺伝子やタンパク質を調べることで「生

□ワンポイント解説□

田中耕一氏のノーベル賞に見られるように、タンパク質の研究技術は飛躍的に進化している。ICATと呼ばれる新技術は一体何を解明するだろうか。

命の設計図」に隠されている「新たな遺伝子やタンパク質の検索とその機能解明」が現在国際的競争として行われている現状から解説された。具体的には、疾病の標的タンパク質の同定と遺伝子機能解析、疾患遺伝子の検索で、そのために、ゲノミックス、プロテオミックスという分野の研究が急速に進んでいるということであった。ゲノミックスとは遺伝子全体を包括的・網羅的に研究する学問で、ヒトのゲノムの塩基配列には個人個人で約0.1%は異なっていることから、この一塩基多型 (SNP) と疾病との関係や、薬効、副作用等との関係を調べる研究が推進されているということ。そして、プロテオミックスは、生命活動のある瞬間に発現しているタンパク質の情報を迅速にかつ大

量に解析することで、特定のタンパク質群の機能と疾病を含む生命活動との関係を明らかにし、治療や創薬に応用していくということである。特に、わが国としては3500万人の高血圧、1300万人の糖尿病そして、死因の3分の1を占める癌、さらに痴呆などを対象にして、疾患関連タンパク質の早期の同定が望まれるため、2010年をめどに研究をすすめるということであった。また、この疾患関連タンパク質解析プロジェクトの想定している具体的な事業は、以下の3点からなるということであった。

- 1) 疾患状態の人と健常人タンパク質試料を集中的に大量に解析し、疾患により変動するタンパク質に関するデータベースを構築すること。
- 2) ゲノム解析等から特定疾患領域で注目されているタンパク質の複合体解析とその相互作用解析を行うことで、創薬ターゲットの可能性を検討すること。
- 3) 疾患との関連をタンパク質の翻訳後修飾との関連を検討すること。

この疾患関連タンパク質解析プロジェクトには、現在22の製薬会社、5つの国立医療センター、国立衛研、阪大タンパク研等の参加を得て産官学がそれぞれの特色を生かして連携して事業を進めていくこととなっているということであった。

早川副所長は、具体的な研究方法についても説明された。プロテオミックスの解析技術には、患者の臨床情報をデータベース化する一方で、タンパク質試料をショットガンと呼ばれるコンピュータ解析でFuzzy Functional Forms (FFF) とNMR解析とX-線解析の3技術を組み合わせた構造解析を行うことや、Isotope-coded affinity tag法

(ICAT) を用いて、これまで非常に困難で時間がかかる作業と思われた、細胞内でのタンパク質の挙動を一度に定量・同定する技術があるということであった。この画期的なICAT 技術によって細胞内タンパク質の発現の変化と同時に変動したタンパク質の同定を行ったり、遺伝子発現とタンパク質発現の相関性や、疾病にかかわるタンパク質の挙動を調べていくことができるということであった。慢性肉芽腫病 (Chronic Granulomatous Disease, CGD) の患者の例では、好中球が細菌を取り込んで活性酸素で殺すメカニズムに異常があるために、感染症にかかりやすい。これは、p47タンパクの遺伝子変異によりサイトゾールからp47がリン酸化されないことによって細胞膜に移動していくことが出来ないために、好中球が機能不全となる。このようなメカニズムが解明されることによって、患者にp47タンパクの遺伝子を導入する治療方法が考えられることになる。

さらに、健常人タンパクと病態組織からのタンパクを標識して2次元電気泳動とLC/MS/MSを組み合わせることで、タンパク質の発現を比較する技術や、微量たんぱく質分離のためのnanoHPLCの活用、最新鋭のMSを使い研究をすすめるということであった。

そのほかにも大量情報処理に対応するバイオインフォマティクスシステムの構築に主眼をおいた解析やタンパク質の糖鎖修飾の比較研究が紹介され、わが国の疾患関連タンパク質解析プロジェクトの現状と今後の展望が詳細に解説された。

(文責：学術年会事務局)

(3) 招待講演Ⅱ：

「TLO(技術移転機構):大学の研究成果をよりよく活用するために」

1) : 探索臨床と知的財産

京都大学「医学領域」産学連携推進機構

寺西 豊

最近、産学連携推進機構(TLO)が大学研究者の知的財産権の保護と、産学協同研究の大きなきっかけとなっている。大学での研究成果を産業育成へ役立てる目的で、国内の大学にはすでにいくつかのTLOが設立されている。このような動きは、我が国の産業育成に少なからず貢献が期待されている。本年のHAB 研究機構学術年会では、この分野で先端的仕事を続けている寺西 豊先生に講演をお願いした。その要旨を報告する。

1. 知的財産の定義

知的財産基本法は2002年12月4日に施行された。ここで、知的財産とは、「(1)発明、考案、植物の新品種、意匠、著作物その他の人間の創造的活動により生み出されるもの、商標、商号その他事業活動に用いられる商品又は役務を表示するもの、(2)営業秘密その他の事業活動に有用な技術上又は営業上の情報をいう」と定義されている。特に、自然科学における研究から生み出された知的財産の中では発明が注目されている。

2. 探索臨床研究(トランスレーショナルリサーチ)

非臨床における基礎医学分野の研究成果を患者の治療やQOL向上に役立てるためには、ヒトにおける探索的な臨床研究を通しての評価のみが有効である。つまり、「疾患の診断や予後の向上」、「予防対策の向上」、「新しい治療の仮説とその検証」などに関する研究がそれに含まれる。一般に、これらの研究を遂行する研究者チームは臨床医師により主導される。

□ワンポイント解説□

大学の研究室に眠っている技術シードに水を撒いて芽生えさせる。果たして、TLOは新産業を育成できるだろうか。知的財産の活用には掛ける夢は大きい。

3. 探索臨床から生み出される知的財産

探索臨床研究は、基礎研究の成果をヒトにおいて検証するものであり、その研究成果は発明としても価値が高い。例えば、難治性疾患の患者について、新しい治療法(薬)を用いて有効性が検証された場合には、新治療法(薬)の特許につながる事が考えられる。従って、探索臨床研究に関わる研究者はその成果を知的財産として確保し、産業界へ技術移転して企業の事業化に役立てることにより社会還元される。

4. 探索研究の知的財産の活用

探索臨床研究の実施には、大学における医師、基礎医学の研究者、またリサーチナースなどから成るグループや、企業における試験薬物の製造に関わる技術者および品質管理者、その他規制側の参画による産学官の連携が必要である。探索臨床研究から生まれる知的財産を有効に患者に使うためには、研究の開始に当たって、課題の設定とそれを実行する役割分担、契約の透明性などを策定することが必要である。

講演では、京都大学附属病院探索医療センターにおける具体例が提示された。今後、大学における知的財産の有効活用がTLOにより益々推進されることが期待される。

(文責：HAB研究機構理事・佐藤哲男)

2) : NPO法人SCCREの目指す臨床試験について

NPO法人臨床研究・教育支援センター (SCCRE)
大阪大学医学部附属病院治験センター

佐古田 三郎

日本における臨床試験（治験）は、欧米よりも見劣りする（症例数が多くない、時間がかかる、経費がかさむ）ため、日本の製薬企業は海外で治験を実施し、欧米企業は香港などでの治験を東洋人のデータとして採用する動きを示している、いわゆる「治験の空洞化」が問題となっている。佐古田先生は、わが国での治験の問題点を指摘し、非営利団体（NPO）であるSCCRE（エスキュールと呼ぶそうである）の設立などを通じて、この問題点の解消に挑んでいる活動を紹介された。以下にその概要を紹介する。

大学を中心とする医療施設における臨床試験が社会へ還元するものとして、臨床試験を通じた大学の知識・財産の社会還元と、大学での医療活動の中で入手する生体試料の提供があげられる。SCCREは一つの大学の病院ではなく、複数組織の40病院が連携する集合組織であって、様々なメリットを持つ。たとえば、大部分の患者が通院に要する時間が1時間以内となるようなネットワーク・サービスを目指し、アクセスが良くなるように努めている。また、生体試料の提供については、先ず学内で適切な手順を踏んで「透明化」したのち、次いでNPOの倫理委員会で審査して、公平かつ公明に研究に使えるような運営を目指して活動している。

SCCREは、臨床試験に関連する以下の問題点を解消する活動を実践している。

- 臨床試験では多くの準備が必要で、開始までに長時間を要する→倫理審査体制、作業手順書などを連携病院で共有して迅速化を図る。

□ワンポイント解説□

わが国の「治験の空洞化」を解消する目的で、NPO (SCCRE) が臨床試験に参画してきた。鍵は大学TLOと企業の関係、さらに国民の理解である。

- 1施設あたりの症例数が不足するために多数の施設で実施することとなって、経費的にかさんでしまう→連携病院で一体化して対応する。また、必要に応じて、疾患パネルを作成しておく。
 - 報酬とキャリアの両面において、臨床試験を実施することの評価が低く、責任医師のインセンティブが不足している→解決策はまだ明確ではないが、善処の方向
 - 環境整備の観点では、IRBやボランティア・パネルの整備も遅れている病院が多いのが現状である→NPOとして、統括的に対応できる手順を構築中
 - 一方、臨床試験に関して、企業には次のような問題点があることを経験した。
 - 企業は、患者の実態、実際上の問題点を知らずに創薬している場合もある？
 - この点の改善のために、SCCREでは、社会人医学教育コースを設立し、教育プログラムを稼動させた。
 - 医学統計担当者が不足している。特に、患者の兆候が見える形での統計解析が理想的である。
 - 臨床試験の各段階での経験や評価が、より良く次の段階に活かされるべき。
- これらの問題点を認識して、正しく改善することによって、わが国での治験が適切かつ円滑に実施できるように、産・官・学の連携を深めることが必要である。特に、

契約面や特許のことも含めて、大学のTLOと企業が上手く関係を成熟させてゆくことが鍵となるのではないかと思われた。さらに、実務的な問題の解消も大切であるが、

治験に対する国民の理解を得られる努力（情報開示と透明化）も益々重要となろうと感じた。

（文責：塩野義製薬株式会社・馬場隆彦）

(4) シンポジウム I：「ヒト組織利用と再生医療」

1)：再生医療としての角膜移植

東京歯科大学市川総合病院角膜センター・篠崎 尚史

2)：産業界から見た再生医療の現状と課題

日本医療器材工業会再生医療懇話会・大野 邦夫

3)：ヒト幹細胞を用いた臨床研究指針について

厚生労働省健康局疾病対策課・古屋 勝史

ヒトゲノムプロジェクトの進展と終結を受けて、ヒトを対象とした医学・生物学研究分野はゲノム情報の物質性・情報性を生かしてヒト集団を対象としたポストシーケンス時代のゲノム研究と、細胞の持つ生き物としての自律性を（今の知識では完全にはコントロールできない）最大限に利用しようとする再生医療という2つの研究分野に分化したと考えられる。

再生医療の原義は体のかけた部分をその個体の「再生能力」を引き出すことで補うというものである。しかし、現時点ではそこまで研究は至っていない。現在再生医療と呼ばれているものは、幹細胞研究の成果を用いた細胞移植治療と位置付けることができる。幹細胞と呼ばれる細胞は、ヒトの組織を作るための基になる細胞である。例えば、骨髄移植は血液幹細胞の移植に当る。血液は赤血球から白血球、血小板や大食細胞のように、多様な機能を持つ細胞からなるが、血液幹細胞はそれら多様な細胞を作る元となることができる。それゆえに、血

□ワンポイント解説□

再生医療の実現には、実験的治療の積み重ねと淘汰が避けられない。研究者、医師、企業、行政の夢を裏切ることのない関わりが求められる。

液系の病気の場合に、移植によって患者の血液系を補完して、健康を取り戻すことに貢献することができるのだ。そして、ES細胞のように体の多様な部分になる可能性の在る細胞が注目を集めている。しかし、移植された細胞の運命をコントロールすることは、その細胞の持つ可能性が大きければ大きいほど難しく、移植されたものが生き物であるだけにいろいろと難しい問題を含むと予想されている。

本シンポジウムにおいては、3人の先生がたに、臨床研究、企業活動、そして規制側面という、この分野を支える3本柱についてご講演を頂いた。

第一の演者である篠崎尚史東京歯科大学市川総合病院角膜センター長は、長年取り

組んできた角膜移植分野における再生医療について概説した。角膜移植は他の移植と同じくドナー不足という問題によって発展が妨げられている。そこで再生角膜の作成と移植への応用研究を行っている。角膜組織の輪部には幹細胞が存在し、旺盛な再生力を示す。これを可溶化シートや羊膜上皮シート上で培養し、眼の表面の欠損部に移植するというものである。さらに動物実験では人工再生角膜への神経系の再構築もできることがわかり、痛覚に応じて涙を分泌する、機能的に完成した角膜の作成も期待されている。このように非常に発展性の高い分野であるが、課題も抱えている。企業化をめざす場合、自分の細胞から角膜を再生する技術に対価を求める場合と他人の組織・細胞を用いて医療用具を作って製品として販売する二通りが考えられる。このような場合、マーケットサイズばかりでなく素材の供給手段が問題となる。米国ではヒト組織の供給に関して社会的に受容されたルートが確立されている。我が国ではこの部分が未整備である。また、再生技術に関する規制などの整備も米国FDAに比べはるかに遅れている。現在、角膜移植に健康保険やネットワークからの援助で30万円程度が支払われる。これでも実際に発生する費用には合わない。角膜の再生医療が確立するには費用負担の問題と細胞資源の供給体制の整備、技術面の明確な規制などまだまだ考えるべき点が多い。

第二の講演は日本医療器材工業会再生医療懇話会代表として活躍されている大野邦夫先生であった。医学・生物学研究の成果は、企業活動を経てはじめて市民へ、患者への福祉へと貢献しうる。人体から採取された組織や細胞を培養という技術を通じて加工し、製品として供給する仕事が、企業の支配下に入ることに抵抗感もあるかもし

れない。しかし、工業製品レベルの安全管理の考え方なしには、市民は安全、安定したサービスを安価に受けることはできない。大学医学部の研究室で大学院生が培養した細胞をからだへ戻すことは、安全性の面からは推奨できることではない。さらに、移植医療の性格を持つ再生医療の領域が企業としてなり立つためには、その工業的安全管理とともに、材料の入手から、製品の加工、供給、使用にあたる広い分野について社会的責任を負っていく必要がある。しかし、これらの問題は、一企業の負える範囲を超えている側面がある。社会に受け入れられる体制が実現するためには、科学的評価の充実を基礎として、この後述べる規制側の姿勢、研究者の役割と責任、市民の持つべき責任を整理して、それぞれの役割・責任を、利害関係者と市民の相互作用を許容し、生かす形で構築することが求められている。大野氏の講演の中で話された多様な問題点を意識しつつ、社会システムとして、再生医療研究が進められ、その成果が生かされることが重要である。

具体的に細胞移植という視点から考えると、以下の点が科学、規制、産業の面から問題となる。

1. 幹細胞のソースとしてのヒト組織の入手、保存、加工、利用の問題。
2. 幹細胞の性質の問題。
3. 幹細胞とレシピエントとの相互作用の問題。
4. 加工された幹細胞が、生体に運びこむモノの問題。

などである。これらの問題には、時間性が加わる。例えば、凍結保存した細胞の移植の場合に、新鮮な場合とどのような違いがあるのか。また、移植された患者の中で、細胞や培養によって体に運び込まれた感染性のモノがどのような運命をたどるかは、

大きな問題である。

移植医療である以上、移植後の医療ケア、フォローアップの重要性を十分に意識した検証システムが必須となる。最後の講演者の古屋勝史氏（厚生労働省健康局疾病対策課）は、ヒト幹細胞を用いた臨床研究指針について発表された、現在策定の最終段階にきた指針であるが、①審査体制の在り方、②安全基準の在り方、③倫理面の諸問題について、議論の概観をした。

再生医療の元が人体から提供された組織・細胞であり、それを人体に戻すという活動は、臨床研究の実験的治療を通じて淘汰され、完成されていく医療技術である。その医療に関する夢が大きければ大きいほど、それを裏切ることのない、研究者、医師、企業、行政のかかわりが求められている。

（文責：国立成育医療センター・絵野沢 伸
国立医薬品食品衛生研究所・増井 徹）

(5) シンポジウムⅡ：「海外企業におけるヒト組織の利用状況について」

シンポジウムⅡ「海外企業におけるヒト組織の利用状況について」では、主としてヒト肝細胞を用いた医薬品開発研究に従事しているドイツとアメリカの製薬企業の研究者、2名による講演が行われました。日本においては、1998年12月16日付で手術等によって得られたヒト組織を研究目的に使用することを容認する黒川答申（厚生大臣諮問 厚科審第7号「手術等で摘出されたヒト組織を用いた研究開発の在り方について」

に対する答申）が提出されましたが、それ以降でも未だ活発にヒト組織が利用されている状況にはなっていません。

一方、外国、特に米国においてはヒト臓器・組織を研究利用目的で調達・流通するシステムが整備されており、その運営には主に非営利団体（NPO）があたっています。こうした彼我の状況の差を再確認し、今後のNPOとしてのHAB研究機構の活動指針を定めるためにも有益な情報が得られました。

1) : Drug Development Research Using Human Tissue Materials in Germany （ドイツにおけるヒト組織を用いた医薬品開発研究について）

Sankyo Pharma GmbH （三共ファルマ社）

Juergen Mueller, Ph.D. （ユルゲン ミュラー 博士）

ミュラー博士は、ドイツにおいてヒト臓器・組織を研究目的に使用する場合の社会的および倫理的背景について講演されました。ドイツおよび他のヨーロッパ諸国では日本と似通った状況にあり、ヒト組織を研究目的に利用するための社会的・法的システムが完全には整備されていません。従ってこのような状況下で、研究に使用されるヒト組織は、研究者と手術を担当する外科

□ワンポイント解説□

研究目的でヒト組織を利用する環境整備は、ドイツを含むヨーロッパでも未完である。日本と同じで、法的に最重視されるのは提供者の同意である。

医間での契約に基づいて供給されているとのことです。ドイツにおいてはインビトロの（試験管内の）実験にヒト組織を用いる

ことは人体を使用した研究とは見なされず、研究倫理委員会の審議を受ける必要はないとされています（ただし、実験に使用することによってヒト組織が消却される性質のものに限る。増殖させたり、何らかの工業的生産に利用するものは含めない）。法的に規制の対象となる研究は、手術法の改良研究や医薬品の臨床試験など丸ごとの人体を用いた研究のみとなっています。インビトロ研究に用いる場合、外科医は摘出された組織が研究に用いられることについて、患者から書面による同意を取得しておかなくてはなりません。同意取得が、法的にもっとも重要なポイントとなっているとのことです。このことと比較すると、日本では同意取得とともに倫理委員会での承認が基本的に必要とされており、ヒト組織の研究利用が手続き上より困難になっていることが理解されます。

手術による余剰組織以外では、移植不適合臓器の利用がヒト組織の供給源になっています。臓器移植での臓器提供の方法には、「Opting-in system（臓器提供を志願するシステム）」と「Opting-out system（臓器提供が既定のものとし、志願して提供を拒否するシステム）」が存在し、欧州諸国での対応は各国さまざまですが、ドイツでは日本と同じくOpting-in systemを採用してい

ます。フランスではOpting-out systemを採用しており、容易に推察されることですが臓器移植の件数はOpting-out system採用国の方がOpting-in system採用国よりも遥かに多くなっています。いずれにしても臓器移植では移植そのものが大きな目的であり、研究に使用できる移植不適合臓器の数はドイツにおいても少ないのが現状であるとのことです。現実には、ミュラー博士の研究室で使用された100あまりのヒト肝臓試料のうち、移植用肝臓由来の試料は1件のみでした。

以上のように米国と比べると欧州諸国では、研究目的にヒト組織を調達するシステムは完備されてはいませんが、最近では「研究用ヒト組織バンクのための欧州ネットワーク：European Network of Research Tissue Banks (ENRTB)」が設立準備中であるとのことです。ENRTBが完成されれば、メンバー国において移植不適合臓器や手術余剰組織を倫理的・法的に問題ない状況で調達し供給することができるようになると考えられています。ENRTBの方法や考え方をHAB研究機構でも推進していくことが、我が国においてヒト組織の研究利用を促進するための一つの方策となると思われます。

（文責：三共株式会社・池田敏彦）

2) : In vitro Models for Drug Metabolism Studies: Utilization of Human Tissues and Cell Cultures (ヒト組織、ヒト培養細胞を用いた薬物代謝研究)

Merck & Co., Inc. (メルク社)

Jiunn Lin, Ph.D. (ジウン リン博士)

リン博士は、世界最大手の製薬企業のひとつであるメルク社の研究所で、26年間薬物動態研究を中心に医薬品の創製、開発に携わっておられます。今回、米国製薬企業の医薬品研究開発におけるヒト組織の利用状況を紹介して頂きました。

近年、分子生物学やバイオテクノロジーの進歩にともない、ヒトの組織や細胞を用いた薬物の吸収、分布、代謝、排泄のインビトロ評価試験法が開発されています。米国の多くの製薬企業においては、創薬の段階において開発候補化合物を選択するために、実験動物での体内動態試験と同時に、ヒトの組織や細胞あるいは生体成分を用いた試験が実施されています。メルク研究所における、ヒト組織や生体成分を用いた試験によるヒト体内動態の予測性向上の取り組みをお話します。

ヒトに薬物を経口投与した場合、薬物が薬理効果を発揮するには、循環血に乗ることが必要です。しかしながら消化管から吸収されにくい、あるいは吸収されても肝臓ですぐに代謝されるような薬物では、十分量が循環血中に行き渡らず作用は期待できません。これは経口剤を開発する上で大変重要な問題ですが、ヒトおよび2、3種の動物の肝臓組織や成分を用いた試験と、これらの動物における体内動態のデータからかなり予測が可能です。一方、効果がある一定時間必要とされる薬物を開発する場合、薬物の血中濃度の持続性が必要になります。血中濃度の持続性の予測には、前述の薬物のヒト体内からの消失に加え、薬物のヒト

□ワンポイント解説□

メルク社の医薬研究開発でヒト組織を活用する意味は、相互作用の予測と効果の確認に加えて、候補化合物の相対的優劣の順位付けである。

体内への分布のしやすさを求める必要がありますが、後者を動物のデータから正確に予測することは困難です。また、薬物の脳への移行性は他の組織への移行性と大きく異なることが知られています。これには、脳では血液脳関門とよばれる薬物を通しにくい特有の血管系があることに加え、P糖タンパクと呼ばれる薬物汲み出し機構が大きく関与していることが、P糖タンパクを欠損したマウスの脳移行性実験とP糖タンパクを発現した培養細胞への薬物取り込み実験の結果から解ってきました。このことから、中枢神経系の薬物探索ではP糖タンパクの作用を受けず、中枢に十分移行する化合物を見つけることが重要です。さらに、2種類以上の薬物を同時に服用した場合、1つの薬物が他の薬物の影響を受け血中濃度が大きく変わることがあります。これは薬物相互作用と呼ばれますが、安全性あるいは有効性の観点から重要視されている問題です。ヒトにおけるこの作用の強さを正確に予測することは困難ですが、ヒト組織を用いた試験や動物の体内動態試験から、この作用を引き起こす可能性があるか、またどの薬物がヒトにより強い作用を引き起こすか相対的な順位予測は可能です。

自動車では各部品の性能が解れば、自動

車全体の性能は容易に予測できます。ところが、ヒトの体内動態は複雑で、各部位（組織や細胞）を用いた試験データがあっても、現状では自動車のように正確な予測までは困難です。しかしながら、ヒトに投与した場合に不都合な結果を招く可能性がある化合物や、十分な効果を期待できない

化合物の篩い落とし、また複数の化合物間の相対的な優劣の順位付けは可能です。ヒト組織や生体成分を用いた試験が重要視されるのは、このように、非常に重要な安全性、有効性のヒトにおける情報を、創薬段階で得ることが出来るからです。

（文責：藤沢薬品工業株式会社・加賀山 彰）

(6) H A B 薬物相互作用データベースプロジェクトの進捗状況 H A B 薬物間相互作用データベースの拡充： シミュレーター機能を賦与

中外製薬株式会社

加藤 基浩

HAB研究機構では以前から薬物相互作用研究班を設置して、薬物間相互作用データベース（DB）構築に向けての活動を続けてきている。これらのデータは、ヒトにおいて実際に薬を使用する患者さんに対して、薬の治療が高く、かつ安全性の高い治療効果を進めるための貴重な情報となることが期待できる。第11回学術年会においては、研究グループを代表して加藤基浩氏（中外製薬前臨床部）がこれまでの進捗状況を報告された。

薬物間相互作用とは、病気の治療に2種類以上の薬が使用されるときに、併用される薬のいずれかが、他の薬の体内での動きに何らかの影響を与えることである。すなわち、一方の薬が他の薬の体内への吸収、作用部位などへの分布、腸管や肝臓などでの代謝、さらには尿や糞からの生体外への排泄に影響を与えることである。その結果として、影響を受ける方の薬の効果が強くなったり、弱くなったり、あるいはまったく効かなくなったりすることがあり、さらに好ましくないことには副作用や有害作用が現れてしまうこともある。本研究グループは、このような数種類の薬が同時に体内に

□ワンポイント解説□

H A B 研究機構による薬物相互作用のデータベース化はどこまで進んだのか、何が不足で、どうすれば欠点を補えるか。多剤併用の現実に対応できるシミュレーター機能に期待が抱かれる。

入ったときの問題点をDBとして構築して、薬物相互作用を予測するための支援システムとして各製薬会社をはじめとする医薬品開発関連企業や薬を適用する医療機関側が有効に活用できるよう整理することを目標としている。

薬物間相互作用は、複数の薬を使うことが多い現在の薬物治療において、その相互作用の有無をあらかじめ予測できるのであれば、併用する薬の間で起こる上述したような副作用や有害作用などの問題の出現を避けることが可能となり、患者さんに対しても安全性が高く、有効な使用ができるようになる。これまで研究班で構築されたDBは、(社)バイオ産業情報化コンソーシアム(Jbic)のバイオデータベースで公開されている。本DBでは、化合物ごとに代謝阻害試験で得られた阻害定数(Ki)に加えて、臨

床で得られている循環血液中の最大非結合型濃度、薬の生体内変換の中心的な臓器である肝臓入り口付近での最大非結合濃度を用いた予測結果がDB上で示されている。これらのデータを用いることにより、相互作用を予測する精度は高くなっており、とくに疑陰性を回避できる上で有用であるとされている。しかし、疑陽性の予測の出現があるとされ、さらに信頼性の高い予測が必要とされている。

薬物相互作用でとくに大きな問題となってきているのは、最近のソリブジン事件で見られたように、主としてある特定の酵素の活性を阻害することによることが多い。今回は生理学的モデルによって、さらに予測性の高いDBの構築を試みている。すなわち、生理学的モデルに従い、阻害剤の血液中濃度をその投与後の時間経過に伴う変化と、それに伴って変化する阻害を受ける側の薬の時間経過に伴う血中からの消失を組み込んだ生理学的モデルを構築して、阻害作用を有する薬と一緒に用いられている時の薬物血中濃度をシミュレートし、相互作用の程度を定量的に評価できるシミュレーター機能をさらにDBに加えることにある。

本研究班では、28社の企業が参画し、統一した方法を用いて、文献検索、阻害剤、相互作用を受けた薬のPKデータの解析、相互作用の解析を行っている。相互作用の解析には、代表的な阻害剤78化合物の薬物相互作用を試験を検索し、719組の報告が得ている。これらの報告を基に、阻害剤が併用されているときに、AUCというデータの値が阻害剤がないときより120%以上増加している組合せの376件について検討を加えている。その結果最も相互作用報告が多いのは、

シメチジンという薬で、さらにマクロライド系抗生物質のエリスロマイシン、水虫をはじめ真菌の治療薬であるアゾール系抗真菌剤であった。これらを含め、本研究班の調査結果から得られた上位20阻害剤で、全体の組合せの約8割となった。これらの薬による阻害の標的となる酵素は、CYP3A4が最も多く、ついでCYP2D6、CYP1A2、CYP2C9の順であった。

本調査ではさらに、阻害剤の投与が一日一回の場合を選択し、その組合せにおける阻害剤と、阻害を受ける薬のPKデータとこれらの代謝に関係する酵素の寄与率についても調べ、22阻害剤、90組の相互作用に関するKi値の算出結果を報告した。このようにして得られた、ヒトの臨床上のKiデータと、ヒト肝臓ミクロソームを用いたいわゆる試験管で得られたKi値との比較結果を報告した。これらの結果は、薬物間相互作用を予測するための貴重な情報としてさらに精度の高いものとなっているが、ヒト個体で臨床的に得られたKi値が試験内でのKiより低い場合にどうしていくかなど、まだ今後に残されている問題点があると考えられる。いずれにしろ、薬物間相互作用は、現在のように数種類の薬が併用されている場合に薬物の効果や副作用などを考えていく上で重要である。また罹患している患者さんの病態生理や加齢に伴う生理的な変化など相互作用をさらに患者さんの個人の情報として捉え、解決していくべき問題も残されている。今後も本研究班による継続的なデータの蓄積と研究成果を期待したいものである。

(文責：昭和大学薬学部・吉田武美)

4. 第4回市民公開パネルディスカッションの報告

第4回HAB研究機構市民公開パネルディスカッション
「近未来の医療を語る—遺伝子情報が変える個人の医療」

日時：2004年5月19日（水）13:15～17:30

場所：昭和大学上條講堂（品川区旗の台）

座長：須賀哲弥（青森大学薬学部）

鈴木 聡（HAB研究機構）

- 自分の遺伝子情報を知る意味—30万人のゲノム解析プロジェクト—
中村雅美（株式会社日本経済新聞社）
- 遺伝子情報を用いた研究の現状
増井 徹（国立医薬品食品衛生研究所）
- ゲノム創薬の現状と展望
山崎恒義（共立薬科大学研究開発センター）
- テーラーメイド医療とゲノム創薬
辻本豪三（京都大学大学院薬学研究科）
- 最先端研究と社会の調和—‘人’組織の研究利用の現状と問題点—
小林英司（自治医科大学分子病態治療研究センター）

第4回HAB研究機構市民公開シンポジウムが、第11回HAB研究機構学術年会の会期中昭和大学上條講堂において開催されました。これは、HAB研究機構が2002年7月に内閣府よりNPO法人として認証されて、治療や医薬品開発においてヒト組織が有用な試料となることを市民に啓発する一環の活動です。昨年開催された第1回（主題：アルツハイマー痴呆症と戦う）、第2回（主題：ヒト組織の有用性について語る）、第3回（主題：生活習慣病・高脂血症を考える）に引き続いておこなわれたもので、シンポジウムの当日は会場の昭和大学上條講堂に150名余りの熱心な聴衆が集まりました。

日本経済新聞社の中村雅美先生からは、「自分の遺伝子情報を知る意味—30万人のゲノム解析プロジェクト—」という演題で、わが国の社会が21世紀に入り成長社会から成熟社会への転換期にあることと、それに伴って情報公開に基づいて自己決定、自己責任が医療の場にも求められるようになってきていることが説明されました。また、科学技術の進歩によって、診療や治療に遺

伝子情報が応用されることが可能となり、欧米を中心としたゲノム解析やDNAの一塩基置換（SNPs）がもたらす病気の発症メカニズムの解析から将来のゲノム治療の応用予測まで分かりやすく解説していただきました。そして、日本で進んでいる「30万人のゲノム解析プロジェクト」が目指している難病の解析や、将来の個人個人にあった医療構想についても紹介されました。

国立医薬品食品衛生研究所の増井 徹先生からは、今日の診断や治療方法が確立されるに至った過去の研究の例が紹介され、過去には実験的医療であったことが、その子供の代には日常の医療になってきたこと、つまり今日の先端医療は実験的な医療であり、成功しても失敗してもそれは我々の子供の代の医療に生かされていくものであるという事が説明されました。そして、私たちの体は60兆個の細胞からつくられ、その細胞の構造や機能が設計図である遺伝子の解析がなぜ必要なのかを単因子でおこる遺伝病と多因子が原因となる癌や糖尿病を含む生活習慣病に基づいて説明されました。

増井先生も中村先生同様に、21世紀は遺伝子検査を行い、ゲノム情報を基にした治療を行う時代であり、そのためには国民への説明から理解を得て、先端研究がなされ、その結果が難病の患者を救うことにつながるということが説明されました。さらに、この先端研究を行うためには、その透明性が必要であり、研究者は最終責任を負うものとして自らを律していく姿を市民に見せることで、初めて研究が可能となる社会環境が形成されていくという説明は多くの聴衆の共感を得たのではないのでしょうか。

共立薬科大学研究開発センターの山崎恒義先生からは、ご自身の製薬企業研究者であったご経歴から、20世紀の医薬品開発を振り返って詳細な解説をしていただきました。医薬品の開発は激しい自由競争の中で生まれてきた経緯が説明され、製薬企業が病人をターゲットとした営利事業であるという認識から、高い経営理念と企業倫理をもっておこなわれなければならないものであるために、21世紀の医薬品の評価基準は、有効性、安全性、経済・社会性と20世紀には求められなかった倫理性を満たしたものでなければならないという説明がなされました。また、今日の医薬品の研究開発にかかるコストの高騰の問題と、研究開発費の内外の格差の大きさから、ヒト組織やゲノム研究に対する日本人の理解と協力がなければ、日本発の医薬品は減っていくことが考えられることが説明され、医薬品開発はグローバル化しているものの、新規の医薬品の需要がある国で開発研究が行われなければならないことから、わが国での医薬品開発の重要性が説明されました。

京都大学大学院の辻本豪三先生からは今後の医薬品はどのようにしていくのかということから、現在のゲノム研究が、ヒトゲノム塩基配列の解読が終了し、次の課題

として、各ゲノムの構造上の違いを調べ、機能の解明につなげていく一塩基多型 (SNPs) 解析と、もう1つはDNAチップを使い、発現量の変化から機能を推定する遺伝子発現解析があること、そして、その他に網羅的なタンパク質解析を行うプロテオミクスという方法論も確立されつつあることが説明されました。このゲノム研究の発展に伴い、従来の医薬研究から大きく変化したことは、臨床からのデータを直接研究に活かせるということで、開発中の新薬の効果を測定するには、実験動物などに置き換える必要があったが、これからはDNAチップを使用することで患者の遺伝子発現の変化を直接確認できるということで、SNPsやDNAチップ解析などから臨床情報と遺伝子の相関関係を明確にし、医薬品や治療の対象となる遺伝子を絞り込むことが、ゲノム研究の大きな命題の1つであり、個人個人にあったテーラーメイド医療が出来るということだそうです。また、米国での医薬品の副作用で入院した患者数や、死亡数が紹介され、個人個人にあったテーラーメイド医療が実現すればこのような副作用を減らすことができるということが説明されました。さらに、辻本先生が実際に関係された成育医療センターでおこなわれた喘息患者の調査研究や、SARSを例に最先端の研究がもたらす効果に関しても説明がされました。

自治医科大学の小林英司先生からは、大学の医学部教官は患者の治療、学生の教育、そして研究の3本柱をこなしていかなければならない多忙な現状が説明されました。そして、近年はヒト組織を用いた最先端の医療や研究に携り、さらに社会からの情報開示や倫理的透明性が求められ、医学部が時代に合わせて変貌してきていることが説明されました。また、特に手術切除組織を

5. <新連載>最先端の医療とそれを支える 基礎研究の現状と展望

現在急速に進んでいるヒト遺伝子（ゲノム）の解析によって、医療を取り巻く環境は急激に変化しています。数十年後には、ゲノム療法によってさまざまな病気が治癒され、今日難病といわれている病気の治療も可能となると考えられています。

このコーナーでは、各界でご活躍の先生方にご自身のたずさわる研究と将来への夢を語っていただき、「ヒト組織を使う基礎研究が本当に有効なの？」と考えられている市民の皆様の疑問にお答えしていく新連載コーナーです。

ヒト組織はゲノムとケモムの橋渡し

東京薬科大学薬学部

岡 希太郎

ヒト組織がポストゲノム時代の創薬戦略にとって如何に大切であるか、私見を述べる。筆者の専門は臨床薬理学であって創薬とは無縁だが、患者からいただいた検体を材料に低分子成分（薬物を含む）を研究してきた。目的は病態特異的成分探索、定量分析、薬効解析等々である。何時も共通の視点は、患者個人と低分子の関係であり、個の医療の立場からいえば、遺伝子（ゲノム）と低分子（ケモム）の関係ともいえるし、個体と環境の関係でもある。両者の関係は持ちつ持たれつ、どちらかが優先するというものではない。

1. ヒトの研究はヒトを使って

筆者の研究課題の1つに漢方薬の臨床薬理がある。「漢方薬を正しく使うためにTDM¹⁾は役に立つか？」これを解くには、漢方薬からヒト体内に吸収され、「それらしき血中濃度」に達する成分を知っておく必要がある。そこで柴胡剤²⁾（さいごさい）をテーマに実験してみた。・・・実験省略・・・面白いことに漢方薬には含まれていない成分が続々と検出された。配糖体はどれも加水分解されてから吸収され、吸収量は薬効の個人差と関係していた。さらに

□ワンポイント解説□

ポストゲノム時代の創薬研究で、ややもすると見過ごされる生体低分子化合物群（ケモム）の重要性を指摘する。事例は古くて新しいニコチン酸。

驚いたのは、還元代謝物を検出したときだった。しかもそれらは約半数の被験者だけから見つかった。勿論、漢方薬そのものには含まれていない。間質性肺炎で大騒ぎになった小柴胡湯（しょうさいことう）副作用の原因かも知れないと疑われた化合物もあった。しかし因果関係を証明することはできなかった。何故なら、ラットの間質性肺炎はどれもみな小柴胡湯で治ってしまうからである。ヒトの間でさえ「証」に従う漢方薬に、ラットを使う実験は成立しない。かくして、ヒトにおける小柴胡湯と間質性肺炎の因果関係は不明のままである。ただ臨床的には、小柴胡湯の販売量の減少ともなっていて、間質性肺炎の発症もほとんど聞かれなくなった。

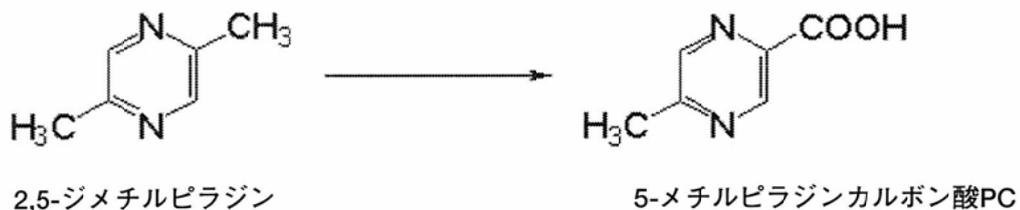
ヒト組織を使って漢方薬を研究するには、未だ期が熟していない。けれど筆者は漢方薬の研究を通して、ヒト組織を活用する実

験に魅力を感じるようになった。ゲノムだけではどうにもならない臨床医学の奥深いところを、ケモムの側から攻めてみたい。そうすれば解けない疑問にも糸口ぐらいは見つかるのではないか？ 最近になって、そんな研究を体験した。

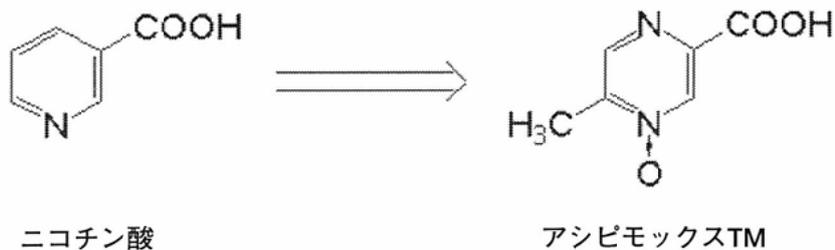
2. ゲノム創薬が苦手とするところ

ヒト尿中の塩基性ケモムを系統分析していたら、妊娠尿からピラジン誘導体が見つかった。ピラジンは低分子・揮発性の成分で、げっ歯類の副腎から分泌され、尿に排泄される性フェロモンである。ヒトでのフェロモン作用は考えにくいので、もしかし

たら化石化合物の可能性もある。一応肝代謝を調べてみると、ピラジンカルボン酸(PC)に変換され、これは尿中からも検出された(論文未発表)。PCが未知の機能を発揮している可能性もある。文献検索してみると、かなり昔に合成PCの血中脂質低下作用が報告されていた。しかもその誘導体が欧州で薬になっている(アシピモックスTM: イタリア・ファルマシア社/現ファイザー社)。アシピモックスはニコチン酸をシードとして開発されたビタミンB3代替薬で、副作用がより少ない。



妊婦尿から検出された2,5-ジメチルピラジン。メチル基1つが代謝されてPCになる。PCはニコチン酸結合タンパク(HM74)に結合し、血中脂質濃度を制御している。



イタリア・ファルマシア社がニコチン酸をリードとして開発した高脂血症治療薬アシピモックスTM。ニコチン酸で観察されるリバウンド現象を示さず、顔面ラッシュも少ない。経緯は不明であるが、物質特許の関係でN-オキッド構造になっていると思われる。

さて、高脂血症治療薬としてのニコチン酸は過去50年の使用実績をもち、EBM³⁾として心血管系疾患リスクを低下させることが証明されている。しかし、多くの研究にもかわらず作用機序は不明であった。最近になってハイデルベルグ大学のLorenzenら(Mol. Pharmacol. 2002年)は、ラット脾

臓と脂肪組織にニコチン酸結合タンパクが存在し、それがGタンパク共役型受容体(GPCR)であることを証明した。その1年後(2003年)に、Lorenzenと同じハイデルベルグ大学のTunaruら(Nat. Med.)、グラクソ・スミスクラインのWiseら(JBC)、山之内製薬のSogaら(BBRC)が相次いで、

Lorenzenらのタンパク質がオーファン受容体HM74であることを発表した。彼らはLorenzenらが示した組織分布に基づいて、データベース上でオーファン受容体の絞り込みに成功したのである。Wiseらのノックアウトマウス⁴⁾の成績に基づいて、HM74のリガンドはニコチン酸であり、同じ受容体にアシピモックスも結合し、血中脂質濃度を制御していることが確実に became。いうまでもなくHM74はヒトゲノム解析の産物である。その機能を解明しリガンドを見つければ医薬開発に結びつくとの思惑で、大いに期待されたGPCRの1つである。ただし、タンパク質の構造をゲノム側からある程度

解明できても、Lorenzenらの薬理学研究がなければそれ以上の進展は難しかったろう。ポストゲノム創薬を競っていた研究者らにとっては、追い求めたリガンドが既知のニコチン酸であったことは皮肉である。以上をまとめると図1が仕上がる。ここでHM74のリガンドに「？」がついている点に注目して欲しい。即ち、ニコチン酸もアシピモックスも外因性だから、HM74は生理学的には依然としてオーファンなのである(Karpe F. et al. Lancet 2004)。HM74の真の機能が明らかになるのは、内因性リガンドが見つかったからであり、ゲノム創薬の手法が最も苦手とするところである。

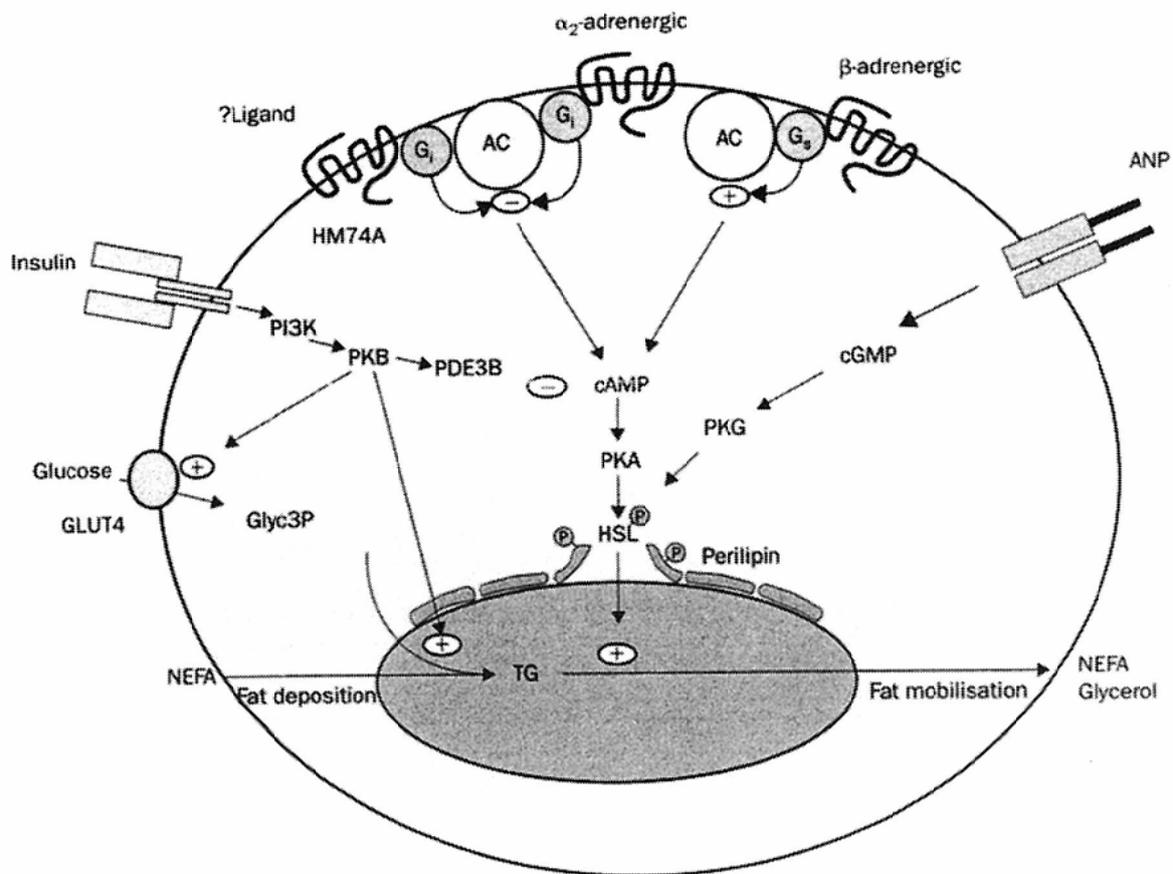


図1. HM74を介する血中脂質低下作用

ホルモン感受性リパーゼ活性を抑制して、中性脂肪の加水分解を制御している。その結果、血中遊離脂肪酸が低下すると同時に、長期的にはHDLの上昇とLDLの低下が起こる。

Karpe F. et al. から引用

3. ゲノムとケモムのクロストーク

Lorenzenらがニコチン酸の作用機序を薬理的に研究したのに対して、筆者らはケモム系統分析から内因性リガンド候補に到達していた。これについて学会で口頭発表(2003年)したがほとんど注目されなかった。別にひがんでいる訳ではないが、世の中がゲノムに注目しているとき、「今どき系統分析は古いだらう」というのが普通の識者の考えのようだ。だが本当にそうだろうか。

ヒトゲノムが解読されてみたら、おおよそ720個のGPCRsの存在が明らかになった(Wise A. et al. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2004)。その約半数は嗅覚受容体(ピラジン受容体も含む)であり、残り360のうち内因性リガンドがわかっているのは210である。計算からは150のオーファン受容体5)が残っていることになる。この残り物をめぐってリガンド探索への挑戦が続

いている。(1) 低分子化合物のハイ・スループット・スクリーニング⁶⁾、(2) 逆薬理学手法、(3) バイオインフォーマティクス⁷⁾などである。成功物語は色々あるが、非常に困難に違いはない。そんななかで放射標識ニコチン酸を使って結合タンパクの組織分布を調べたLorenzenの実験は、当たり前だが見事である。ゲノム発現の組織分布とその組織のケモム解析は、リガンド発見の有力な手段となるだろう。前者を研究する人は多いが、後者を手掛ける人は少ない。オーファン受容体のリガンドを探すことと、作用機序未知成分の受容体を探すことは、鏡に映した自分を探すようなものである。本来両者は同等であり、鏡の中と外の世界がクロストークできたとしたら何とも楽しいことではないか。とりあえず筆者はヒト組織がリガンドと受容体の宝庫であることを期待している。

用語説明

- 1) TDM: Therapeutic drug monitoring 治療薬物モニタリングのこと。薬物治療の際に血中濃度を測定することにより適切な投与量を決定することです。
- 2) 柴胡剤: 小柴胡湯の成分で、間質性肺炎など重篤な副作用が起こることが知られています。
- 3) EBM: Evidence-Based Medicine 「科学的根拠に基づく医療」を意味します。
- 4) ノックアウトマウス: 特定の遺伝子を完全に排除して生産されたマウスのことです。
- 5) オーファン受容体: まだ機能がわかっていない受容体のことです。
- 6) ハイ・スループット・スクリーニング: コンピューター制御ロボットを使って、大量の試料を短時間に分析し、ふるいわけする装置のことです。
- 7) バイオインフォーマティクス: 生命情報工学のことです。

6. HAB研究機構 会員の頁

HAB研究機構では多くの賛助会員・正会員の皆様との共同研究を行っております。このコーナーではそういった皆様から頂きました研究報告や研究所・教室の御紹介、その他ヒト組織の有効利用に関することなど、多岐に渡るご意見・感想を掲載しています。

(1) 福祉従事者の立場から

東京福祉大学社会福祉学部 助教授

形態機能研究所 所長

成田 成

私は、以前、HAB (Human and Animal Bridging) 研究機構の前身であるHAB協議会で協力研究員として組織学的観察やNewsletterの編集などを担当していた者です。現在は、東京福祉大学に籍をおいて「医学一般」「生物学」「精神医学」などを教える傍ら、東京福祉保育専門学校や東京医学柔整専門学校などで非常勤講師を兼任しております。また、道楽でつくった形態機能研究所では、主に「保存後の肝組織」「胎児皮膚での薬物の透過性」「卵子の老化」「痴呆」について、顕微鏡観察をベースにした形態学的研究などを楽しんでおります。

大学で私が担当している「医学一般」や「精神医学」の科目では、①生活習慣病（がん、脳血管障害、虚血性心疾患、痛風など）、②痴呆（アルツハイマー型痴呆、脳血管性痴呆など）、③難病（パーキンソン病、脊髄小脳変性症、ハンチントン病など）、④統合失調症（かつての精神分裂病）、⑤気分障害（感情障害、うつ病、躁うつ病などと同義語）等に関する授業を行っています。

しかしながら、これらの医学系の授業内容は、学生にとって大変わかりづらいものとなっているようです。その原因としては、学生の学力低下と、難しい専門用語や説明文が多いことが挙げられます。前者については、ゆとり教育の弊害かもしれませんが、医学部や薬学部の学生でさえ、高校時代に

□ワンポイント解説□

筆者は福祉学部で教鞭を取る傍ら、HABが仲介している米国ヒト臓器が日本でどう活用されているのか、国際学会を通じてフィードバックを試みている。

生物の科目を学んでいなかったために、大学に入ってから勉強し直すという例をよく耳にします。ましてや、東京福祉大学の社会福祉学部では、文科系の学生が大部分を占めるので、「医学」「薬学」などと聞いただけで、難しいと思ってしまう人が多いようです。しかし、超高齢社会を迎えつつあるわが国では、医学や薬学の世話にならざるを得ない高齢者が間違いなく増加することでしょう。また、このことは、これらの医学系の知識が、福祉の専門家を目指す学生や、介護を必要とする高齢者とその家族にとっても、必要不可欠であることを意味しております。

そこで私は、21世紀のわが国の超高齢社会を乗り切るために、難解な医学系の内容をわかりやすい言葉に置き換え、「健康医学（仮称）」として福祉系の学生や関係者へ伝えていきたいと考えております。前述のように、医学系の科目の内容は、難しい専門用語や説明文が多いため、福祉系の学生や関係者にとっては、わかりづらいものとな

っているからです。

私は、今年度より東京福祉大学で「国際福祉研究」という科目も担当しており、とくにアメリカの高齢者福祉と医療を中心に学生と共に学んでいるところです。また、その中で、アメリカの高齢者福祉の良いところを参考にして、日本の高齢者福祉に応用していきたいと考えております。そのためには、アメリカとの交流を深めていくことが重要であると考えます。東京福祉大学では、毎年、アメリカのハーバード大学やフォーダム大学に学生を短期留学させておりますが、世界的にも一流の高齢者福祉をじかに勉強させるといふこの企画は、大変意義のあるものと考えております。

日米間の交流を深めるための一環として、私は「日米高齢者保健福祉学会」に所属しております。この学会では、HAB研究機構より入手するアメリカ人の臓器を用いた研究の成果を発表することで、アメリカの方々へも情報を提供できればと考えております。また、福祉を必要とする人たちのための「健康医学」にも役立てられればと願っている次第です。

このような理由で、今年の春よりHAB研究機構へ正会員としてメンバーに加えていただきましたが、年会やNewsletterなどを介して福祉従事者の立場から貢献できればと考えておりますので、今後とも、宜しくお願い申し上げます。

(2) 小野薬品工業株式会社 薬物動態研究所の紹介

小野薬品工業株式会社 薬物動態研究所

宮田 康行

小野薬品工業株式会社の薬物動態研究所は、大阪府と京都府の境、羽柴秀吉と明智光秀の天下分け目の合戦場、天王山の麓、島本町水無瀬と、日本百名山にも数えられている二つ峰の霊峰、筑波山の麓、水守(みもり)の地に分かれております。

今から約30年前、私が小野薬品に入社した頃、小野薬品の研究所としては、水無瀬研究所しかなく、そこには合成、薬理、生化学の3部門があって、薬物動態の申請資料は、生化学部門の研究員が合成部門の研究員に作ってもらったラベル化合物をラットに投与し、未変化体の血中濃度測定をして作成していたようです。その頃から比べると薬物動態領域の進歩は目を見張るものがあります。そのうち、要求される薬物動態の

□ワンポイント解説□

小野薬品工業の薬物動態研究所でPKDグループは早くからPDを取り入れてきた。今後はヒトに少量の標識体を投与する方略が課題である。

申請資料の質が上がってきたことについてのことだと思いますが、薬理部門の中に薬物動態を専門にやる研究員数名からなるPKDグループが立ち上がります。PKDと言う命名は、最初PKグループとされるはずだったのを、当時のグループヘッドが、薬物動態は、PK¹⁾だけをやっていては駄目で、常にPD²⁾を考えていなければならないと強く主張した結果だと聞いております。その頃に薬物動態はPDに関心を持つべきだと上

役に訴えた先輩に敬意を払いたいと思います。薬物動態が薬理部門の下部組織であるPKDグループであった期間が長く続きましたが、求められる申請資料の質はどんどん上がり、それに対応して、小野薬品の薬物動態を担当するPKDグループは大きくなりました。動物にラベル化合物を投与して、開発化合物の吸収・分布・代謝・排泄を明らかにする。動物やヒトの細胞、組織を使った *in vitro* 試験を充実させる。こうして、製薬の世界の進歩に合わせて小野薬品の薬物動態研究も少しずつ進み、研究本部の中でひとつの勢力として、存在感を強くアピールするようになりました。そして、今から12年前、やっと薬理部門から独立して、薬物動態研究所になります。この時の薬物動態研究所は安全性研究所と同じく完全な評価部門でした。研究員の間では、創薬を担当する研究員が評価部門の研究員より上というヘンな風評があり、私は、「医薬品開発メーカーの研究では、創薬研究と評価研究は車の両輪でどちらを欠くこともできない、ともに重要な研究であり、上下などあるはずがない。合成は別にして、薬理も効くか効かないかを評価することから評価部門である」とよく薬物動態研究所の若手研究員と呑んで熱く語ったものでした。その頃でしたが、開発化合物のペンディングの原因が安全性、有効性だけではなく薬物動態的物性も大きなウェイトを占めることが示され、創薬早期段階からの薬物動態的評価の重要性がクローズアップされ、製薬各社薬物動態研究所に創薬動態グループとか探索動態グループが新設されるようになり、小野薬品も創薬段階で動態的検討を加え開発候補化合物の動態評価をするとともに合成担当者、有効性薬理担当者と一緒に“構造—活性—動態相関”をディスカッションする場が出来、評価部門としてだけの存在か

ら創薬にも関わる研究所となりました。そして、今から5年ほど前になりますか、薬物動態に関するガイダンスが出て、臨床薬物動態の必要性が強調され、これに対応して、臨床薬物動態グループを新設しました。またヒトでBA³⁾を求めること、ヒトで最終製剤を用いたPK試験の実施、薬物相互作用検討など、ヒトでのDataが要求されるようになり薬物動態研究所の仕事の仕方に大きな影響をおよぼすことになりました。

中でも、我々にとっては、少量の標識体をヒトに投与させて頂き、開発化合物のヒトでの吸排を検討する試験の実施が要求されるようになったことが、一番大きな話題でした。「どこで、どのように実施するのか。とても日本では実施できないだろう。GMP⁴⁾、GCP、GLPへの対応はどうなるのか」分からないことだらけでした。何とか海外で実施する目処がつけましたが、これからの課題として、ヒトに標識化合物を投与させて頂く試験を国内で実施できる環境作りの音頭をHAB研究機構にとって頂けないものでしょうか。いつか近い将来、「日本は危険なこと嫌なことは自国でやらず、お金を払って国外で外国人を使って実験をする国である」と必ず非難される時が来ると思います。その時が心配ですし、自国民のための医薬品を創るのに自国民での吸排が出来ない、わからないのは辛いことです。さて、変遷を遂げてきた小野薬品の薬物動態研究所ですが、水無瀬の薬物動態研究所の建物が築後20余年を経過し、施設課からの「メンテナンスの面で問題があり、数ヶ月間の使用禁止が何時発生するか判らない」という警告が引き金となって、ラベル化合物を取り扱うADME⁵⁾グループが“薬物動態研究所つくば”として、昨年（平成15年4月）つくばに移って来ました。

動物でのADME試験を担当する薬物動態

研究所つくばの課題は、“薬物のヒトでの体内動態を明らかにして、ヒトに薬物が投与されたときの有効性、安全性を明確に説明でき、医師が自信を持って患者に投与できる情報を提供すること”であると思ひ、その達成のために日夜懸命に実験と動物での

成績をヒトに外挿する仕事に明け暮れております。

ヒトでの薬物動態を明らかにするための方法を確立するために、ご助言、ご指導、ご協力を頂きたく、これからもよろしくお願ひ申し上げます。

用語説明

- 1) P K : Pharmacokineticsの略で、体内に取り込まれ排出されるまでの薬物の濃度を追跡し、数学的に研究することです。
- 2) P D : Pharmacodynamicsの略で、体内に取り込まれた薬物が組織に分布して、作用部位に達し薬効を発現するまでの過程を研究することです。
- 3) B A : Bioavailability (生物学的利用率) の略です。薬物を投与したとき、どれだけの量がどれだけの速さで生体内に入っていくかを数字で示したもの。これにより、生体における薬物の利用率・利用能を知ることが出来ます。
- 4) G M P : Good Manufacturing Practice 医薬品の製造管理、品質管理、従事職員の教育訓練に関する事項、教育訓練手順書のことです。
- 5) A D M E : 医薬品の吸収 (Absorption)、分布 (Distribution)、代謝 (Metabolism)、排泄 (Excretion) を研究する領域で、日本語では薬物動態研究とされています。このADMEには大きな動物種差があることが分かってきました。

7. 会議議事録

(1) 第5回HAB研究機構理事・監事会議事録（抜粋）

日時：2004年3月1日（月）18:00～20:00

場所：東京駅地下八重洲クラブ第6会議室

1. 審議事項

1) 2003年度活動報告（案）

事務局より2003年度活動報告（案）が説明され、審議の結果、ミニシンポジウムを一般活動欄に移すことや、事務局会議、広報委員会、生命倫理研究委員会の開催に関しても一般活動欄に記載修正をすることで2003年度活動報告案は理事会案として承認された。また、事務局から研究所の移転の経緯が説明された。

2) 2003年度補正予算（案）

事務局より2003年度補正予算案が説明された。一般会計に関しては、収入の部では当初予定していた、生体科学研究会からの寄付金300万円が入らなくなった一方で、支出の部に関して研究所移転の件で、株式会社生体科学研究所との折衝交渉を依頼した弁護士費用の支払いのため、予備費を当て雑費を増額修正して、今年度は277,000円の赤字となり前年度繰越金をもって補填することが説明された。事業会計に関しては、調査研究事業が当初予算から減額修正となったが、共同研究事業で予算を上回る収入があり、事業会計収入は予算案から約8%の減額修正となったのに対し、支出の部では、収入の減額修正に応じて研究施設賃借料や、当初予定していたアメリカNDRIへの出張の中止などで出張交通費などを減額し、ほぼ収入に見合う支出となったことが報告された。審議の結果、本補正予算案は承認された。

3) 2004年度活動計画（案）

雨宮理事長より2004年度活動計画（案）

が説明され、協議の結果理事会案として承認された。

4) 2004年度予算（案）

事務局より2004年度予算（案）が説明され、協議の結果、理事会案として承認された。なお、総会で予算案が承認されるまでの間、本予算案で暫定的に事業を運営していくことも承認された。また武井監事より、当研究機構が活動を行っていく上で、安定した事業収入や寄付金が必要であるとの指摘を受けた。事務局から、会員の薬理部門へもヒト組織の利用を拡大していくことなどが回答された。協議の結果、武井監事の指摘は当然であり、理事一同で、安定収入に関して努力していくこととなった。

2. 各委員会委員長からの報告および活動計画について

・須賀哲弥広報委員長から、2月28日に開催された市民公開シンポジウムが盛会に終わった事が報告された。また、ニューズレター（Vol.10-2）の発行が3月下旬に予定されていることの報告がされた。さらに、須賀広報委員長が青森大学に赴任するにあたって、広報委員会の業務を岡 希太郎委員に引き継ぐことが提案され、理事会で承認された。今後の広報委員会の連絡は須賀委員長、岡委員に送ることとした。

・研究推進委員会佐藤哲男委員長より、大学研究者からなる研究推進委員会への肝細胞の供給も有料にする提案があり、検討した結果、1回10万円で供給することが承認された。また、2004年度はHAB研究機構がHS研究絵野沢班の分担者として参加する予定であることが説明された。また、Society of Toxicology (SOT) に参加するために、バ

ルチモアに出張するので、3月26日にNDRIを訪問しNDRI幹部と面談することが説明された。また、附属研究所の今後の独自の研究の必要性に関して説明された。

・生命倫理研究委員会松村外志張委員長から、川崎病研究に生命倫理研究委員会がかかわってきた経緯に関する説明と、2月7日に開催された川崎病患者親の会との交流会などの報告があった。また、5月の学術年會に來日するPaul Volekのスケジュールを聞いて、川崎先生ら関係者との會合を開催することを検討することが提案されて承認された。また、兩宮理事長から、研究用のためのドナーカードに関して諮問を受けている件に関して、生命倫理研究委員会の比較的若い委員の構成から考えて、現在はこの川崎病の問題に集中したいということが提案され、理事會で承認された。

松村委員長からはさらに、厚労省科学研究所白井班で、わが国における医療機関や研究所の倫理委員会のあり方を調査研究してきているので、HAB研究機構が中心となっ

て国立精神・神経センター白井泰子先生らと企業向けに企業内倫理委員会の実務担当者を対象とした講習会を行う方向で協議を始めたいとの提案がなされた。この講習会は生命倫理研究委員会と事務局で計画していくこととなった。

・兩宮理事長から、2005年度の学術年會の年會長について、理事會で指名する時期であることが提案され、岡委員が候補にあり、今後、理事會でさらに検討することとなった。

3. その他

財務委員会川原委員長より、HAB研究機構で独自の給与規定案を作成してきた経緯と骨子が説明された。給与規定案を審議の結果、理事會として承認され、今後、事務局で總會などの手続きを調べ、HAB研究機構給与規定とすることが了承された。

以上

(文責：HAB研究機構事務局)

(2) 第6回HAB研究機構 理事・監事、第2回評議員会合同會議事録 (抜粋)

日時：2004年5月18日 (火) 12:20～13:20

場所：昭和大学入院棟17階 第2會議室

1) 2003年度活動報告 (案)

総務委員会小林 智委員長より、2003年度活動報告案が説明され、協議の結果、理事會案として承認された。

2) 2003年度決算 (案)

財務委員会川原委員長より、2003年度決算案が説明され、協議の結果理事會案として承認された。また、負債の部の仮受金とその返済予定に関して説明され、理事會で承認された。決算報告の後、本決算案に関

して武井監事より5月6日市川研究所に於いて証憑書類を精査した結果、適正妥当と認められたとの監査報告があった。

3) 2004年度活動計画 (案)

小林 智総務委員長より、2004年度活動計画案が説明され、協議の結果理事會案として承認された。

4) 2004年度予算 (案)

川原財務委員長より、2004年度予算案が説明され、協議の結果理事會案として承認された。本年度は、予算編成をするに当たって、学会センターの事務局で行っている業務に関して見直しを行ったところ、現在

一般会計で処理をしている事務局のパート職員は、事業会計で処理されている学術年会の業務を行っていることから、本来この分の人件費や家賃賃借料、水道光熱費等を事業会計で処理することが望ましいことから、2004年度当初予算では、暫定的に一般会計の人件費や家賃賃借料、水道光熱費等を従来30%に削減し、70%を事業会計から処理することとして、補正予算時に1年間の会計上の事務局業務を適正に見直し会計処理することが説明された。

5) 役員交代について

両宮理事長より、吉村義信理事から健康と転職の理由から、理事辞任の連絡が出ている説明がなされた。また、吉村理事は任

期中の辞任となるが、理事定数10名以上(定款13条)を割らないため、後任をとくに選任しないことが説明され、協議の結果理事会案として承認された。

6) その他

両宮理事長から移植不適合臓器の焼却処分の問題や心臓死のドナーからの臓器提供の問題等を倫理問題検討委員会に検討していただくために、新たに千葉大学医学部法医学教室名誉教授の木内政寛先生に委員として参加していただくことにしたという説明があった。

以上

(文責：HAB研究機構事務局)

(3) 第2回HAB研究機構 総会議事録 (抜粋)

日時：2004年5月19日(水) 12:30～13:00

場所：昭和大学 上條講堂

1. 議事の経過の概要及び、議決の結果

定刻に至り、事務局から定款所定数を満たしたので有効に成立した旨が報告された後、議長の選出方法を諮ったところ、満場一致をもって両宮理事長が議長に選出された。両宮理事長から開会挨拶の後、議案審議に入った。

第1号議案：2003年度活動報告

総務委員会小林 智委員長より、2003年度活動報告案が説明され、議場に諮ったところ、満場一致でこれを可決した。

第2号議案：2003年度決算報告

財務委員会川原幸則委員長より、2003年度決算案が説明され議場に諮ったところ、満場一致でこれを可決した。決算報告の後、本決算案に関して武井監事より5月6日市川研究所に於いて証憑書類を精査した結果、

適正妥当と認められたとの監査報告があった。

第3号議案：2004年度活動計画案

総務委員会小林 智委員長より、2004年度活動計画案が説明され議場に諮ったところ、満場一致でこれを可決した。

第4号議案：2004年度予算案

財務委員会川原幸則委員長より、2004年度予算案が説明され議場に諮ったところ、満場一致でこれを可決した。

第5号議案：役員について

両宮理事長より、吉村義信理事から健康と転職の理由から、理事辞任の連絡が出ている説明がなされた。また、吉村理事は任期中の辞任となるが、理事定数10名以上(定款13条)を割らないため、後任をとくに選任しないことが説明され議場に諮ったところ、満場一致でこれを承認した。

2. 報告事項

・生命倫理研究委員会報告として、川崎病

病態組織の研究利用のニーズが米国からあり、現在、生命倫理研究委員会で日本川崎病研究センターと川崎病患者親の会とこの問題に関して検討していることが報告された。この供給体制を整備することが、日本国内でのヒト組織供給の現状を改善するきっかけとなることが説明された。また、教育委員会を新設して、生命倫理研究委員会と協力して製薬会社等の倫理委員会企業内倫理委員会の実務担当者を対象とした講習会を企画していくことが説明された。

・研究推進委員会より、来年開催される第12回HAB研究機構学術年会の年会長は、三共株式会社薬剤動態研究所池田敏彦所長であることが報告された。

・雨宮理事長より、新評議員として帝京大学医学部病理学教室森 茂郎教授と、市川総合病院角膜センター篠崎尚史センター長が就任したことが報告された。

以上

(文責：HAB研究機構事務局)

(4) 第3回HAB研究機構 倫理委員会議事録 (抜粋)

日時：2004年7月13日(水) 18:00~20:00

場所：東京駅地下八重洲クラブ第1会議室

開会に先立って、雨宮理事長から挨拶があり、第2期倫理委員として新たに石井美智子委員、木内政寛委員、佐々木宏之委員、鈴木美和子委員が新委員として就任されたことが紹介された。各委員の自己紹介の後、小崎正巳委員を倫理委員長に選出した。また、安原 一委員を議事録署名人に選出し、第3回倫理委員会が開催された。

1. 審議事項

1) 新施設におけるヒト試料の使用について

雨宮理事長、鈴木事務局長からHAB研究機構附属研究所が白井市平塚から市川市菅野5-11-13市川総合病院角膜センター内に移転したことと、新施設に関する説明がされ、以下の討議がなされた。

・中村委員より、新施設に移転して新しく機器を購入して新事業を行うのかという質問がされ、鈴木事務局長より、本審議では、従来の事業の継続に関して審査して頂きた

いという説明がされた。

・鈴木委員らより、新施設のセキュリティー等に関して質問がされ、カードキー等のセキュリティーに関して説明がされた。

・小林委員より、研究所の責任者に関して質問が出て、佐藤哲男研究推進委員長が全体の責任者となり、鈴木事務局長がドナー情報等の管理責任者となっていることが説明された。

討議の結果、新施設での業務の継続が承認され、東京歯科大学市川総合病院 嶋 亮病院長宛の確認書を提出することが承認された。

2) ヒト腓島・腓臓・脂肪・骨格筋・肝臓の入手および取り扱いについて

・HAB研究機構賛助会員E社より、ヒト腓島・腓臓・脂肪・骨格筋・肝臓を用いた申請書および、研究計画書等が提出された。E社実験責任者等が会議に出席し、研究計画書およびヒト組織を使う必要性に関して説明があり、討議がなされた。討議の結果、申請者が幾つかの項目を盛り込んで研究計画書を再提出し、委員長がそれを確認するという条件付承認となった。なお、申請者

が細胞株の樹立を研究計画に盛り込んできたときに、今後HAB研究機構ではどう対応するかということに関して、理事会で検討して倫理委員会に報告することとした。

3) ヒト膀胱試料の入手および取り扱いについて

HAB研究機構賛助会員F社より、ヒト膀胱を用いた申請書および、研究計画書等が提出された。F社実験責任者等が会議に出席し、研究計画書およびヒト組織を使う必要性に関して説明があり、討議がなされた。討議の結果、本申請書は承認された。ただし、申請者が幾つかの指示事項を修正して研究計画書を変更し、事務局がそれを確認

することとなった。

4) ヒト腎臓試料の入手および取り扱いについて

HAB研究機構賛助会員G社より、ヒト腎臓を用いた申請書および、研究計画書等が提出された。G社実験責任者等が会議に出席し、研究計画書およびヒト組織を使う必要性に関して説明があり、討議がなされた。討議の結果、本申請書は承認された。ただし、申請者が幾つかの指示事項を修正して研究計画書を変更し、事務局がそれを確認することとなった。

以上

(文責：HAB研究機構事務局)

8. NDRI との会議報告書 (抜粋)

日時：2004年3月26日 (月) 9:00~11:30

場所：米国フィラデルフィア市内NDRI会議室

出席者：John T. Lonsdale, Ph.D. (Research Director), Mr. Paul J. Volek (Director, Donor Services), 他 Donor Service 部門担当者 2 名 佐藤哲男 (HAB研究機構理事)

最初に佐藤より永年にわたるHAB研究機構との協力体制について感謝を述べた。以下に会議で取り上げた議題について報告する。

1. 最近NDRIより供給される肝臓の数が極端に少なくなったことについて米国内の事情を尋ねたところ以下の回答があった。

最近米国では脳死患者の数が減少してい

ることにより、移植不適合臓器、特に肝臓の数が極端に減少している。さらに移植待機患者数が増えているので、従来移植不適合と判定していた肝臓も移植に用いられる様になっている。したがってNDRIで取り扱う肝臓数も減少しているのが現状である。しかし、今後出来るだけ多くの肝臓を供給する様に努力したいとのことであった。

2. 佐藤より1996~2003年の間のNDRIから供給された臓器、組織の一覧表をNDRIに渡し、また2002年にHAB研究機構が政府認証NPOになったことについて、その活動内容について若干の説明をした。

3. 週末に成田着で搬送される臓器についてはHAB研究機構や各企業にとってもその処理に非常に困るので、今後は週末着の輸送は中止してほしい旨を申し出た。これに対してNDRIでは了解した旨の回答があり、

また、西海岸からの輸送についても同様に考えるとのことであった。

4. 皮膚についてはいつでも、いくらでも供給可能であるとのことであった。また、皮膚の厚さにバラツキがあることについて意見を求めたところ、均一な厚みの皮膚を入手することは困難であり、性別、年齢などによりばらつくのは止むを得ないとのことであった。米国内ではこの様なクレームは聞いていない。しかし、急がなければ出来るだけバラツキの少ないものを供給する様に努めるとのことであった。

5. 腎臓、腸管についてはいつでも供給が可能であるとのことであった。

6. 膵臓の供給の可能性について質問したところ以下の回答であった。Islet cellを用いる目的での膵臓の供給については膵臓そのものを供給することが出来ない。この場合は、米国内の専門家により特殊な方法によりisolateしたislet cell (viability 70%) を冷蔵で送ることとなる。islet cellの研究目的以外の研究については膵臓を冷凍、冷蔵で送ることは可能である。何れにしてもプロトコールにしたがって供給することとなるとのことであった。

7. 軟骨Cartilageの供給について質問したところ、異なる部位のCartilageの供給は可能であるとのことであった。この場合、年齢によりその入手可能頻度や価格が異なる

とのことであった。

8. 韓国ソウル市内にヒト組織供給を目的とした新会社Hans Biomed. Corp.が設立された。社長Il Han Chung (米国名Steve Kim) は長年ニューヨークのTissue Bank のTechnical Directorをしていた人であるとのことだった。会社の規模はNDRIと同程度であり、今のところCosmetic Surgeryから入手した皮膚のみを米国から入手して営業を開始する予定であるが、今後はPediatric tissueや骨髄なども考えているとのことであった。

9. Paul Volekから川崎病患者の手術組織または亡くなった患者の腎臓やその他の組織が欲しい旨の要望が述べられた。これについて、研究者は米国内で一人であるがこれらの組織、臓器が入手出来なくて困っている。もし、供給して頂けるならばその研究成果は日米で共有出来るとのことであった。

今回の会談では、Paul VolekとJohn Rondsdalesは共に初対面であったが、十分に意見交換が出来たものと確信している。また、NDRIとしては今後ともHABを日本における唯一の窓口とすることが確認できた。

以上

(文責：HAB研究機構理事・佐藤哲男)

9. 学術年会・シンポジウムのお知らせ

2005年に開催されます、第12回学術年会と第5回市民公開シンポジウムの日程が決定いたしました。詳細な内容につきましては、当研究機構のホームページ (<http://www.hab.or.jp>) にて随時お知らせします。

(1) 第12回HAB研究機構学術年会のお知らせ

第12回HAB研究機構学術年会

会期：2005年5月19日（木）、20日（金）

会場：昭和大学上條講堂（東急池上線 旗の台駅 徒歩7分）

学術年会長：池田 敏彦（三共株式会社）

組織委員：泉 高司（三共株式会社）

絵野沢 伸（国立成育医療センター）

岡 希太郎（東京薬科大学薬学部）

加賀山 彰（藤沢薬品工業株式会社）

佐藤 哲男（千葉大学名誉教授）

須賀 哲弥（青森大学薬学部）

須藤 賢一（第一製薬株式会社）

増井 徹（国立医薬品食品衛生研究所）

吉田 武美（昭和大学薬学部）

吉村 勉（エーザイ株式会社）

（五十音順・敬称略）

(2) 第5回HAB研究機構市民公開シンポジウムのお知らせ

第5回HAB研究機構市民公開シンポジウム

主題：漢方薬の効能と正しい使い方

日時：2005年2月19日（土）、13：00～17：00

会場：共立薬科大学芝校舎2号館4階大講義室

（東京都港区芝公園1-5-30）

参加費：無 料（定員200名・先着順）

<プログラム>

「漢方診断と治療の実際」

喜多 敏明 先生（千葉大学環境健康フィールド科学センター）

「自然が生む健康 —植物の不思議な力—」

池上 文雄 先生（千葉大学環境健康フィールド科学センター）

「漢方のお話」

油田 正樹 先生（株式会社ツムラ）

10. つがる通信

青森の夏はねぶた祭りとともに来た。

今年の夏は全国的に猛暑が続き、青森もその例外ではなかった。7月に入ってから30℃を超える日が毎日続き、「夏のゴルフは涼しい青森に限る。」と東京の仲間たちを羨ましがらせようとしていた私の目論みは見事に外れた。

青森の「ねぶた祭り」は8月2日から始まった。普段のんびりした静かな街が一気に活気づいた。この期間に集まる観光客は約300万人というから、青森市の人口の10倍近くなる。夕方は豪壮なねぶた祭りを見物し、夜は近郊の浅虫・酸ヶ湯温泉などでくつろぎ、幻の名酒「田酒（でんしゅ）」と大間のまぐろなどの魚料理を楽しむがよい。

ねぶた祭りの中心は大型はりぼての「ねぶた」であり、それを中心に太鼓・笛・じゃがりき（手振り鉦）のお囃子隊、その後には大勢の跳人（はねと）達が「ラッセーラ、ラッセーラ、ラッセラッセラッセーラ」と跳ねまくる。日が沈むにつれ、巨大なねぶたは内部に仕込まれた照明により命が吹き込まれ、それが夜の街を走り、ぐるぐる周り、夜の闇を破る。ねぶた軍団がダイナミックに跳躍する。跳人達の汗が飛び散り、湯気が立ち昇り、浴衣は汗でぐしょぐしょだ。3キロ余りのコースの両側では、観衆達が囃子のリズムと跳人と跳躍に同調して波を打つ。祭りは北国の情念を燃焼させつつ、クライマックスに達した。

今年は大型ねぶたが22台出陣した。これらは様々な賞?制作賞（ねぶたの出来栄え）、囃子賞（音楽賞）、跳人賞（舞踏賞）そしてねぶた大賞（総合賞）などを目指す。ねぶた制作には「名人」と呼ばれる専門家が当たる。名人達は1年前から構想を立て、テーマを設定し、制作にあたる。1台完成するのに数ヶ月と数百万円かかるのだそうだ。

ねぶた祭りの夏



わが青森大学も毎年参加している常連である。大学では新学期早々からお囃子隊（クラブ活動）の稽古の音が、ドンドコドンドコ、ピーヒャラピーヒャラと聞こえる。今年は新設薬学部も出陣に加わり、筆者も学部長として浴衣に襷がけ姿で「青森大学」の提灯をかざして、学長の後ろで行進の先陣を切った。祭りの初日は勝手が判らないので観客として街角で見物したが、翌日から「出陣」してみて感じた。祭りは見物するのと参加するのとは大違い、ねぶた祭りにハマりそうだ。青森大学は総合2位で、ねぶたづくりの北村隆名人は今年「制作賞」を獲得した。今年のテーマ「安倍晴明と四神聖獣」のねぶたの一部は大学のロビーに来年の祭りまで飾られる。

ねぶた祭りの幕が降りるとともに、青森には一気に秋がきた。相変わらず日差しは強いが、湿度の低い風はさわやかに心地よく、朝夕は肌寒ささえ感じられる。静かになった青森に秋を迎えたいま、あのときの熱狂的な「ねぶた祭り」は何だったのだろうかと考える。これは夏の爆発だ。雪深き北国の人達が長い冬を耐えながらため込んだ情念を、短い夏のひとときに一気に燃焼させ、明日への希望につなげる「爆発」なんだと。

北天に ねぶたが踊る 火が躍る

福井陽雪

（文責：HAB研究機構理事・須賀哲弥）

11. お知らせ

1. 「会員の頁」に掲載する原稿募集

賛助会員および正会員の皆様からの原稿を募集致します。研究所や研究の紹介など、特に内容は問いません。多数のご応募をお待ち申し上げます。また、今後は会員の皆様に原稿の依頼をお願い致したく考えております。ご協力をお願い申し上げます。

2. 附属研究所移転のお知らせ

平成15年11月にHAB研究機構附属研究所は下記に移転いたしました。

〒272-8513 千葉県市川市菅野5-11-13

市川総合病院 角膜センター内

電話：047-329-3563 FAX：047-329-3565

なお、メールアドレス・ホームページのURL等は変更ありません。

URL <http://www.hab.or.jp>

E-mail amemiya@hab.or.jp (雨宮理事長)

secretariat@hab.or.jp (事務局)

research@hab.or.jp (研究所)

information@hab.or.jp (広報部)

3. 正会員および賛助会員の募集

正会員：入会金 10,000円

年会費 8,000円

賛助会員：年会費 一口 50,000円

問合わせ先:HAB研究機構事務局(巻末参照)

賛助会員一覧表 (50音順)

1	旭化成ファーマ株式会社
2	味の素株式会社
3	アンジェスMG株式会社
4	エーザイ株式会社
5	エスエス製薬株式会社
6	大塚製薬株式会社
7	株式会社大塚製薬工場
8	小野薬品工業株式会社
9	科研製薬株式会社
10	キッセイ薬品工業株式会社
11	杏林製薬株式会社
12	協和醗酵工業株式会社
13	キリンビール株式会社
14	興和株式会社
15	埼玉第一製薬株式会社
16	三共株式会社
17	参天製薬株式会社
18	財団法人残留農薬研究所
19	株式会社三和化学研究所
20	株式会社ジェー・ジー・エス
21	シェリング・プラウ株式会社
22	塩野義製薬株式会社
23	株式会社資生堂
24	財団法人食品農医薬品安全性評価センター
25	株式会社新日本科学
26	住友製薬株式会社
27	株式会社生体科学研究所
28	第一化学薬品株式会社
29	第一サントリーファーマ株式会社
30	第一製薬株式会社
31	株式会社第一ラジオアイソトープ研究所
32	大正製薬株式会社
33	大日本製薬株式会社
34	大鵬薬品工業株式会社
35	武田薬品工業株式会社
36	田辺製薬株式会社

37	中外製薬株式会社
38	株式会社ツムラ
39	帝國製薬株式会社
40	帝國臓器製薬株式会社
41	東レ株式会社
42	トーアエイヨー株式会社
43	株式会社トクホン
44	富山化学工業株式会社
45	鳥居薬品株式会社
46	日産化学工業株式会社
47	株式会社ニッショー
48	日東電工株式会社
49	日本オルガノン株式会社
50	日本化薬株式会社
51	日本ケミファ株式会社
52	日本新薬株式会社
53	日本たばこ産業株式会社
54	日本チャールス・リバー株式会社
55	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
56	ノバルティス ファーマ株式会社
57	バイエル薬品株式会社
58	萬有製薬株式会社
59	久光製薬株式会社
60	ファイザー株式会社
61	藤沢薬品工業株式会社
62	富士写真フイルム株式会社
63	富士レビオ株式会社
64	三菱ウェルファーマ株式会社
65	明治製菓株式会社
66	持田製薬株式会社
67	山之内製薬株式会社
68	ヤンセンファーマ株式会社
69	リードケミカル株式会社
70	リンテック株式会社
71	ワイス株式会社

H A B 研究機構とは？

H A B 研究機構の活動は医学・薬学を中心とする学界、製薬産業を中心とする産業界、さらに医療・医薬品に関わる行政の理解と支援により進められています。

1. ヒト由来試料の有用性に関する資料の刊行

機関誌として「NEWSLETTER」を年2回発行しています。こちらには各界の先生方よりヒト組織の利活用についてのご意見や、実際にヒト試料を使った研究報告などを一般の方々にも判りやすく掲載しています。また、一般の方々からのご意見も随時募集しております。

2. ヒト由来試料利活用に関する科学的、倫理的情報の調査研究事業

研究推進委員会では、HAB研究機構が入手したヒト試料を国内の研究者に提供して、ヒト試料の有用性について共同で科学的な研究を推進しています。

また生命倫理研究委員会ではヒト試料に関する倫理問題の調査を行っています。

3. ヒト由来試料の有用性に関する学術的交流事業

年1回学術年会を開催しています。そこでは疾病のメカニズムの解明や医薬品の開発に、ヒト由来の組織・細胞がどのように活用されているか、その過程における技術的および倫理的な問題について、研究者だけではなく広い分野の方々を交えて議論しています。

こちらには一般市民の方もご参加頂けます。

4. 国外の非営利団体から供与を受けたヒト由来試料を用いた共同研究事業

ヒト由来試料の有用性を広く実証するために、米国の非営利団体NDRI (The National Disease Research Interchange) と国際パートナーシップの協約を締結しております。このヒト由来試料を用いて研究を行う際には、外部識者を含む倫理委員会において厳正な審査を受けることが課せられています。

H A B 研究機構 役員一覧

理事長	雨宮 浩	(国立小児病院 小児医療研究センター 名誉センター長)
副理事長	須賀 哲弥	(青森大学 薬学部 教授)
	安原 一	(昭和大学 医学部 教授)
理事	池田 敏彦	(三共株式会社 薬剤動態研究所 所長)
	岡 希太郎	(東京薬科大学 薬学部 教授)
	加賀山 彰	(藤沢薬品工業株式会社 薬物動態研究所 所長)
	川原 幸則	(株式会社サイエンスインフォメーション 顧問)
	草野 満夫	(昭和大学 医学部 教授)
	小林 智	(協和醗酵工業株式会社 非臨床開発室)
	小林 眞一	(聖マリアンナ医科大学 教授)
	佐藤 哲男	(千葉大学名誉教授)
	松村外志張	(株式会社ローマン工業 細胞工学センター センター長)
監事	武井 元昭	(中小企業総合事業団 役員)

(2004年6月1日現在)

編集後記

- 本年5月の学術年会では、大変多くの皆様にご参加頂き、ありがとうございました。今回は「先端医療と創薬へのヒト組織の利用」というテーマで開催されました。再生医療や海外の製薬企業の動き、またこれからの産業育成が期待されているTLO（技術移転機構）の現状など、大変興味深い講演が行われました。
- 2日目には「近未来の医療を語る—遺伝子情報が変える個人の医療」と題して、第4回市民公開シンポジウムも開催されました。最先端医療の中でも特に遺伝子を取り扱うという医療に重点を置いた問題点やこれからの展望などをご講演頂きました。こちらには平日にも係らず多くの一般の方もご参加頂き、このような分野に対する関心の高さを実感いたしました。
- 7月の約1ヶ月間、市川総合病院角膜センター・アイバンクにて、コーディネーターの研修を受けさせて頂きました。研修とはいえ実際に家族を亡くされたばかりの遺族と対面し、また実際にご遺体から眼球を摘出させて頂く所に立ち会うなど、大変貴重な経験をさせて頂きました。
ヒト試料を扱った研究は確かに有効でそこから得られる情報は今後の医学の進歩にも絶大な影響を与えるものだと思います。しかしその「ヒト試料」自体も、実際には一人の尊い命を亡くされたドナーや家族の善意無くしては得られないものです。研究者側にも、もっと謙虚な姿勢が必要なのではないかと、改めて実感致しました。
新倉 靖子（HAB研究機構附属研究所）

※ご連絡

新聞等で財団法人日本学会事務センターの破産問題が報道されております。当事務局の事務所は学会センタービルにありますので「HABは大丈夫なのか」とご心配頂き、ご連絡を下される会員の方もいらっしゃいました。確かに名称は酷似しておりますが、当方とは全く別の組織ですので、ご安心下さい。

NEWSLETTER Vol.11 No.1 2004 10 15

2004年10月15日 印刷・発行 特定非営利活動法人エイチ・エー・ビー研究機構

編集責任者 副理事長 須賀 哲弥
広報担当理事 岡 希太郎
発行責任者 理事長 雨宮 浩

発行所 HAB研究機構事務局
〒113-0032
東京都文京区弥生2-4-16
学会センタービル 4階
TEL/FAX：03-3815-1909

広告取扱所 東京都渋谷区恵比寿1-26-14
株式会社メディコム
TEL：03-3443-9644
FAX：03-3443-9344

印刷所 東京都千代田区三崎町3-10-5
株式会社大成社
TEL：03-3263-3701
FAX：03-3262-4876

©Copyright, 2004, by HAB Research Organization

ヒト、動物（ラット、ビーグル犬）の肝細胞 頒布サービスを開始しました

供給元：米国 BD Gentest

新鮮ヒト肝細胞（細胞密度 2×10^5 cell/cm²、Lanford medium にて供給）

コード番号	BD Gentest コード	種類／供給形態	
346248	457515	T-25 フラスコ	(BD Biocoat, Collagen I Flask)
346255	457406	6-ウエルプレート	(BD Biocoat, Collagen I Microplate)
346262	457412	12-ウエルプレート	(BD Biocoat, Collagen I Microplate)
346279	457424	24-ウエルプレート	(BD Biocoat, Collagen I Microplate)
346286	457496	96-ウエルプレート	(BD Biocoat, Collagen I Microplate)

※ Hepato-STIM medium での供給も可能です。

誘導性凍結ヒト肝細胞

コード番号	BD Gentest コード	品名（生細胞数 ^{a)} ）
346347	454550	誘導性凍結ヒト肝細胞 ($2 \sim 5 \times 10^6$)
346354	454551	誘導性凍結ヒト肝細胞 ($5.1 \sim 10.0 \times 10^6$)

凍結ヒト肝細胞

コード番号	BD Gentest コード	品名（生細胞数 ^{a)} ）
346361	454501	凍結ヒト肝細胞 ($1.0 \sim 1.5 \times 10^6$)
346378	454502	凍結ヒト肝細胞 ($1.6 \sim 2.5 \times 10^6$)
346385	454503	凍結ヒト肝細胞 ($2.6 \sim 4.0 \times 10^6$)
346392	454504	凍結ヒト肝細胞 ($4.1 \sim 6.0 \times 10^6$)
346408	454506	凍結ヒト肝細胞 ($10.1 \sim 15.0 \times 10^6$)

凍結動物肝細胞

コード番号	BD Gentest コード	品名（生細胞数 ^{a)} ）
346415	454701	凍結オスラット (SD) 肝細胞 (5×10^6)
346422	454703	凍結メスラット (SD) 肝細胞 (5×10^6)
350016	454830	凍結オスイヌ(ビーグル) 肝細胞 (4×10^6)

^{a)} 生細胞数は目安です。具体的数値はロットごとにデータシートに記載しています。

凍結肝細胞精製キット

生細胞をエンリッチする試薬のキットです。

コード番号	BD Gentest コード	内容
346293	454500	1) Tube A : Supplemented ISOM's media + Percoll® Solution, 45ml × 2本 2) Tube B : Supplemented ISOM's media, 45 ml × 2本 3) 操作説明書

Percoll は Amersham Biosciences の登録商標です。

供給元：中国 RILD

新鮮ヒト肝細胞（細胞密度 2×10^5 cells/cm²、Special RILD medium^{a)} にて提供）

コード番号	種類／供給形態	
346309	T-25 フラスコ	(BD Biocoat, Collagen I Flask)
346200	6-ウエルプレート	(BD FALCON, Collagen I Microplate)
346217	12-ウエルプレート	(BD FALCON, Collagen I Microplate)
346224	24-ウエルプレート	(BD FALCON, Collagen I Microplate)
346231	96-ウエルプレート	(BD FALCON, Collagen I Microplate)

**凍結
ヒト肝細胞
取扱開始
しました。**

^{a)} DMEM medium 由来の RILD 特製培地です。

詳細につきましては弊社試薬統括部までお問い合わせ下さい。



第一化学薬品株式会社

〒103-0027 東京都中央区日本橋三丁目13番5号

【お問い合わせ先】

試薬統括部：〒103-0027 東京都中央区日本橋三丁目13番5号

TEL.03 (3272) 0676(代) / FAX.03 (3272) 0779

New

不死化ヒト肝細胞

A Breakthrough Technology

MCT
Multi-Cell Technologies

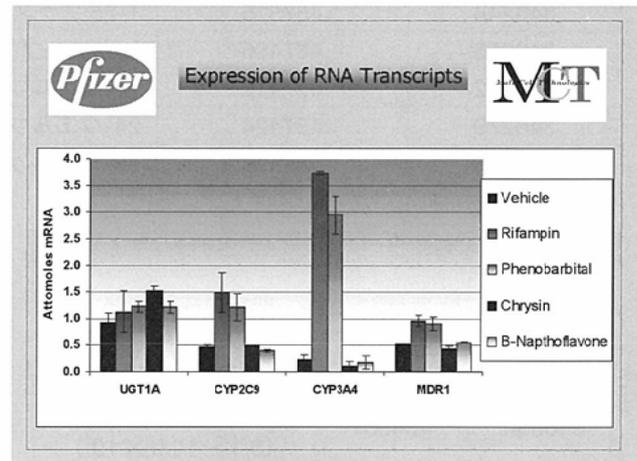
ヒト肝細胞のほぼ全ての機能を保有

- CYP2B6, 1A2, 2C9, 3A4等の誘導能
- MDR1, MRP2の誘導能
- 新鮮ヒト肝細胞と同様な形態
- 蛋白質の分泌
- 細胞毒性

多くの利便性

- 凍結保存可能
- 長期間のデータの相関性
- 通常の肝細胞と同じ操作性
- 2種類のCell lineから選択可能
(Fa2N4 とEa1C-35 の2種類)
- ハイスループットスクリーニングに使用可能
- 専用培地(MFE)の使用で、より鮮明な結果に

In vitro ADME/Tox試験に！



New

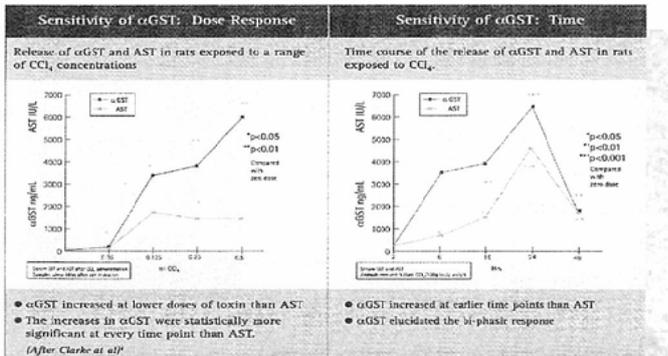
細胞毒性アッセイキット

(α -GST ELISA Kit : Biotrin社)

Biotrin
SMART BIOMARKER ASSAYS

商品案内

本製品は細胞死後、細胞外に漏出する α -GST(グルタチオンSトランスフェラーゼ)をELISA法で定量して細胞毒性を測定するキットです。 α -GSTは肝臓及び腎臓に特異的に存在する酵素で、分子量が50kDaと小さい分子です。その為、細胞死後早い段階で細胞外に漏出し、早期検出が可能です。現在、欧米では臨床分野で尿中や、血中の α -GSTの測定に用いられています。



特徴

- 従来の検出法よりも高感度 (ELISA法)
- 早期検出が可能
- スループット評価に対応
- 簡便な実験操作

日本農産工業株式会社 バイオ部

〒220-8146 神奈川県横浜市西区みなとみらい二丁目2番1号 ランドマークタワー46F

TEL.045-224-3713 FAX.045-224-3737 E-mail: bio@nosan.co.jp

<http://bio.nosan.co.jp>

凍結肝細胞、ミクロソーム試薬 および 受託試験

CEO. Andrew Parkinson Ph.D. FDA顧問

XENOTECH, LLC

試薬

	Microsomes	S9	Cytosol	Mitochondria	肝	小鼠	Gender
ヒト	○	○	○	○	○	○	♂, ♀
IGS SD ラット	○	○	○	x	○	x	♂, ♀
Fischer 344 ラット	○	○	○	x	x	x	♂, ♀
Wistar ラット	○	○	○	x	x	x	♂, ♀
ビーグル	○	○	○	x	○	x	♂, ♀
CD1 マウス	○	○	○	x	x	x	♂, ♀
B6C3F1 マウス	○	○	○	x	x	x	♂
アカゲザル	○	○	○	x	x	x	♂, ♀
カニクイザル	○	○	○	x	○	x	♂, ♀
モルモット	○	○	○	x	x	x	♂
ハムスター	○	○	○	x	x	x	♂
NZ ウサギ	○	○	○	x	x	x	♂
Sinclair ミニブタ	○	○	x	x	x	x	♂, ♀
Yucatan ミニブタ	○	○	x	x	x	x	♂, ♀

凍結肝細胞

	保証値 (cell/vial)	プール数	性別	New	接着型
ヒト	1.0×10 ⁶ , 2.5×10 ⁶ , 5.0×10 ⁶	1	♂, ♀	○	○
IGS SD ラット	7.0×10 ⁶	3	♂, ♀	○	○
Wistar ラット	7.0×10 ⁶	3	♂, ♀	○	○
ビーグル	3.5×10 ⁶	1	♂, ♀	x	x
CD1 マウス	2.0×10 ⁶	10~25	♂	x	x
アカゲザル	7.0×10 ⁶	1	♂, ♀	x	x
カニクイザル	7.0×10 ⁶	1	♂, ♀	x	x
マーモセット	7.0×10 ⁶	1	♂	x	x
NZ ウサギ	5.0×10 ⁶	2~3	♂, ♀	x	x
Sinclair ミニブタ	5.0×10 ⁶	1	♂, ♀	x	x
Yucatan ミニブタ	5.0×10 ⁶	1	♂, ♀	x	x

受託試験

FDAなどの公的機関へのコンサルタント経験を基に提案される試験デザインと、結果に対するコンサルティングを特徴としています。

- 酵素誘導試験 **New**
- リアクションフェノタイプング
- 酵素阻害試験 **New**
- 不死化ヒト肝細胞を用い、初期のスクリーニングを目的とした酵素誘導試験等を低価格、短期間で実施
- 細胞毒性試験 **New**

New

大腸菌発現系ヒトP450「Bactosomes」

Cypex

N末端未改変

OmpA遺伝子とCYP遺伝子の間に大腸菌由来の酵素で切れるCleavable siteを導入することで天然型、または天然型に近いCYPが得ることができます。(Fig.1)

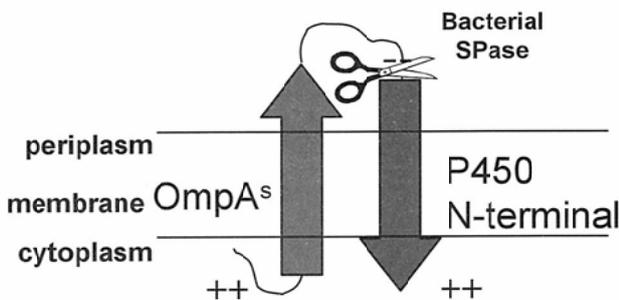


Fig.1

高い活性

CYPとReductaseまたはCYP、Reductase、b5を同時発現させているため高い活性が得られます。

優れた凍結融解安定性

5度の凍結融解にも安定した活性を示します。

安定した活性

大腸菌発現系のため、毎ロット間で安定した活性が得られます。

低価格

大腸菌発現系のため、価格が安価です。

ヒトP450 抗体・発現系

高い阻害能及び特異性

NOSAN

北海道大学薬学部鎌滝先生、大阪市立大学医学部松江先生のご指導により作成したものです。特にウサギで作成したポリクローナル抗体は、ヒトP450ミクロソームのCYP2C8、2C9、2C19等、同一のサブファミリーに属する分子種を明確に区別出来ることを特徴としています。

日本農産工業株式会社 バイオ部

〒220-8146 神奈川県横浜市西区みなとみらい二丁目2番1号 ランドマークタワー46F

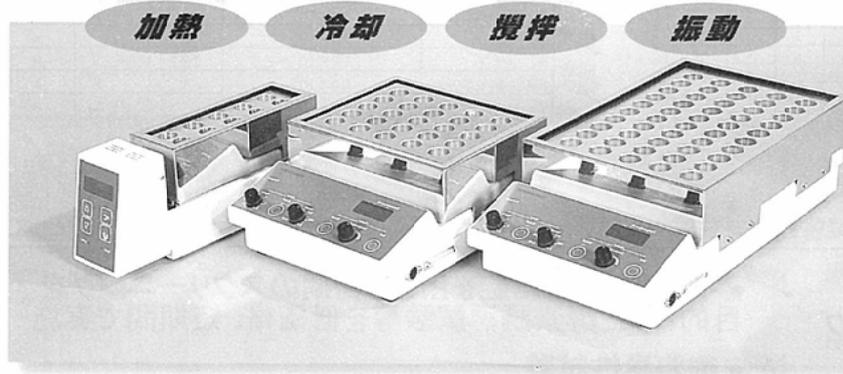
TEL.045-224-3713 FAX.045-224-3737 E-mail: bio@nosan.co.jp

<http://bio.nosan.co.jp>

優れた機器を世界から

創薬研究の必須アイテム

STEM リアクトーステーション



STEM

- 加熱攪拌が可能
- "ソフトスタート"攪拌機能
- "オートパーク"機能
- ロボットシステムに組込可能
- 広い使用温度範囲
- リフラックス、パージ付
- 各ホール個別の攪拌マグネット

コンタミ無しの安心培養

CO₂インキュベーター



- CO₂の高精度制御を約束する
赤外線 (IR) センサー
- クラス 100 のチャンバー内
空気清浄度を保つHEPAフィルター
- サンプル収納量の大きな
チャンバー内容量 (188ℓ)



- ファジーロジック付の
プログラミング可能な安全機能。
- 除菌システム採用。
- シンプル&イージー
コントロールパネル。
- 2段積みで設置スペースの
問題を解消。

凍結保存容器のパイオニア サーモライン

ローケータープラス凍結保存システム



- サーモライン独自の
ユニークなシステム構成。
- 液体窒素の蒸発を最小限化。
- 貴重な試料の正確かつ迅速な貯蔵、
取り出しが可能。
- 記憶、P.C.記録管理の
いずれにも最適。
- コンパクトなデザインで
最大の貯蔵能力。
- 別売の液体窒素レベルモニターの
使用も可能。

詳しいカタログをご請求ください。

輸入発売元

INOX 東栄株式会社

本社 / 東京都中央区日本橋本町1-2-6(共同ビル本町7階) 〒103-0023 TEL 03(5205)2861(代表) FAX 03(5205)2862
営業所 / 大阪・名古屋・札幌 <http://www.labinox.co.jp> E-mail tinox@labinox.co.jp

GLPに準拠した薬物動態試験

- トレーサー技術のパイオニア
- 臨床外挿のための *in vitro* トレーサー代謝試験法
- *organ specific* に注目した **ADME**



受託試験項目

- 吸 収 血液（血漿）中濃度
- 分 布 組織内濃度、定量全身ARGおよびマイクロARG
- 代 謝 定量、同定
- 排 泄 尿糞呼気中排泄率、腸肝循環
- その他 初回通過効果、酵素誘導、薬物相互作用、光学異性体の動態等

in vivo 試験 臓器特異的な吸収、代謝、非麻酔下での肝臓、腎臓内投与

in vitro 試験 生肝組織を用いた薬物代謝試験

in situ 試験 *in vivo* を反映する代謝試験

広範囲な

薬物投与方法

静脈内、経口、腹腔内のほか鼻腔内、点眼、経皮、直腸内、腔内等

試験動物種

マウス、ラット、ウサギのほか、イヌ、サル、ブタ等ご相談に応じます。

コンサルテーション重視の計画設定

薬物動態試験の計画作成に当たっては、当社スタッフが専門知識と経験に基づいて御相談に応じ、最小予算で最短の新薬開発へのお手伝いをいたします。

株式会社

生体科学研究所

〒270-1407 千葉県白井市名内 340-2

TEL.047-497-1089(代) FAX.047-497-1091(代)

分譲開始！
CRJの
各種ヒト肝細胞

浮遊型凍結ヒト肝細胞

NEW 付着可能型凍結ヒト肝細胞

NEW 非凍結ヒト新鮮肝細胞

(Donor List/Characterization Listあります)

CRJのサル・ビーグル凍結肝細胞

(Characterization Listあります)

CRJのラット凍結肝細胞

(Characterization Listあります)

CRJのヒトマイクロゾーム・S9

(Donor List/Characterization Listあります)

CRJの各種動物マイクロゾーム・S9

いずれもIVT社(USA)が調製し、各国の研究者から大きな信頼をいただいている製品です。
日本ではCRJ(日本チャールス・リバー)が販売しています。

製品リスト

●ヒト凍結肝細胞 (各male, female)

包装単位：凍結肝細胞 (5x10⁶ cells/vial 以上)

PM浮遊型ヒト凍結肝細胞 Single donor (5x10⁶ cells/vial 以上)

付着可能型ヒト凍結肝細胞 **NEW** Single donor (5x10⁶ cells/vial 以上)

(P450 induction 試験用)

●ヒト凍結肝細胞 **NEW** (非凍結品)

6-well Culture Plates 12.5-cm² T-flask

12-well Culture Plates 25-cm² T-flask

24-well Culture Plates 75-cm² T-flask

48-well Culture Plates 175-cm² T-flask

96-well Culture Plates

数回/月の頻度の入手時の輸入となります。詳細は、電話またはメールにてお問い合わせください。

●動物凍結肝細胞

包装単位：凍結肝細胞 (5x10⁶ cells/vial 以上)

ICR マウス凍結肝細胞 **NEW** Pooled (1x10⁶ cells/vial)

SD ラット凍結肝細胞 Pooled (5x10⁵ cells/vial)

NZW ラビット凍結肝細胞 **NEW** Pooled (5x10⁶ cells/vial)

ビーグル犬凍結肝細胞 Pooled (5x10⁶ cells/vial)

カニクイザル凍結肝細胞 Pooled (5x10⁶ cells/vial)

●ヒトマイクロゾーム・S9

ヒト肝マイクロゾーム Pooled (15 donors)

ヒト肝 S9 Pooled (15 donors)

ヒト小腸マイクロゾーム Pooled (10 donors)

ヒト肺マイクロゾーム Pooled (5 donors)

●各種動物肝マイクロゾーム・S9 (各雌雄)

包装単位：マイクロゾーム(10mg/0.5mℓ)、S9(30mg/1.5mℓ)

SD - ラット マイクロゾーム、S9

ウイスターラット マイクロゾーム、S9

フィッシャーラット マイクロゾーム、S9

ICR/CD - 1 マウス マイクロゾーム、S9

モルモット マイクロゾーム、S9

NZ ホワイトラビット マイクロゾーム、S9

ビーグル犬 マイクロゾーム、S9

カニクイザル マイクロゾーム、S9

※いずれの製品も研究用です。治療、診断には使用しないでください。※タンパク濃度は標準参考値です。実測値はお買い上げ時添付のデータに記載されています。
※いずれもIVT社の調製品です。いずれもバイオハザード品としてお取り扱いください。

あらゆるBio Technical Serviceは、まず当社にご相談ください

お問合せは **日本チャールス・リバー株式会社**

第二営業部 〒222-0033 横浜市港北区新横浜3-17-6 イノテックビル11階
TEL045(474)9336 FAX045(474)9341

Email: crj-sd@yokohama.email.ne.jp

<http://www.crj.co.jp>